

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)

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZU ENDOKRINEN UND METABOLISCHEN  
NEUROPATHIEN BEI HUND, KATZE UND PFERD

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

von  
BETTINA CHRISTINE WOLFF  
aus  
Ulm

München 2004

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle  
Referent: Univ.-Prof. Dr. W. Schmahl  
Korreferentin: Prof. Dr. H. Roos

Tag der Promotion:  
11. Februar 2005

Meinen Eltern und meiner Großmutter

	Seite
<b>I EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>II LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>3</b>
<b>1 Epidemiologie peripherer Neuropathien</b>	<b>3</b>
<b>2 Bedeutung und Problematik peripherer Neuropathien</b>	<b>5</b>
<b>3 Klassifikation peripherer Neuropathien</b>	<b>7</b>
3.1 Klassifikation nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten	7
3.2 Klassifikation nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten	8
<b>4 Zusammenhang zwischen endokrinen und metabolischen Erkrankungen und Neuropathien</b>	<b>12</b>
<b>5 Endokrine und metabolische Neuropathien</b>	<b>14</b>
5.1 Metabolische Neuropathien	14
5.1.1 Die urämische Neuropathie	14
5.1.2 Die Neuropathie bei chronischer Lebererkrankung	23
5.2 Endokrine Neuropathien	27
5.2.1 Die diabetische Neuropathie	27
5.2.2 Die Neuropathie bei Hypothyreose	40
5.2.3 Die Neuropathie bei Hyperthyreose	42
5.2.4 Die Cushing-Neuropathie	43
<b>III EIGENE UNTERSUCHUNGEN</b>	<b>45</b>
<b>1 Material und Methoden</b>	<b>45</b>
1.1 Patientengut	45
1.1.1 Patienten mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom	45
1.1.2 Patienten mit Urämie/Azotämie	46
1.1.3 Patienten mit Hepatopathie	47
1.1.4 Patienten mit Diabetes mellitus	49
1.1.5 Patienten mit Hypothyreose	49
1.2 Probenentnahme	50
1.3 Probenbearbeitung	50
1.3.1 Nerv	50
1.3.1.1 Feinpräparation	50
1.3.1.2 Fixation	50

1.3.1.3 Bearbeitungsprotokoll für die Histologie	51
1.3.1.4 Bearbeitungsprotokoll für das Nervenfaserteasing	54
1.3.1.5 Bearbeitungsprotokoll für die Elektronenmikroskopie	54
1.3.2 Muskel	55
1.3.2.1 Fixierung und Herstellung von Paraffinschnitten	55
1.3.2.2 Färbung	55
1.4 Auswertung	55
1.4.1 Histologie und Elektronenmikroskopie – Nerv	56
1.4.2 Nervenfaserteasing	56
1.4.3 Histologie – Muskel	56
<b>2 Ergebnisse</b>	<b>57</b>
2.1 Tiere mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom	57
2.1.1 Untersuchungsergebnisse Hunde	57
2.1.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	57
2.1.1.2 Ergebnisse der Muskeluntersuchung	59
2.1.1.3 Vergleich zwischen Tieren mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom	62
2.1.1.4 Vergleich zwischen Tieren mit und ohne Hyperglykämie	63
2.1.1.5 Einfluss des Alters auf Auftreten, Schweregrad und Typ einer Neuropathie	65
2.1.2 Untersuchungsergebnisse Pferd	66
2.1.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	66
2.1.2.2 Ergebnisse der Muskeluntersuchung	66
2.2 Patienten mit Urämie/Azotämie	69
2.2.1 Hunde	69
2.2.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	69
2.2.1.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen	70
2.2.2 Katzen	71
2.2.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	71
2.2.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen	74
2.3 Patienten mit Hepatopathie	79
2.3.1 Hunde mit Hepatopathie	79
2.3.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	79
2.3.1.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen	80
2.3.2 Katzen mit Hepatopathie	81
2.3.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	81
2.3.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Ikterus	83
2.3.2.3 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen	83
2.3.3 Pferd mit Hepatopathie	86

---

2.3.3.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	86
2.4 Patienten mit Diabetes mellitus	89
2.4.1 Hunde mit Diabetes mellitus	89
2.4.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	89
2.4.2 Katzen mit Diabetes mellitus	89
2.4.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	89
2.4.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Azotämie	91
2.4.2.3 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen	91
2.5 Patienten mit Hypothyreose	95
2.5.1 Hund mit Hypothyreose	95
2.5.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung	95
<b>IV DISKUSSION</b>	<b>96</b>
<b>1 Überlegungen zur Cushing-Neuropathie</b>	<b>97</b>
<b>2 Die urämische Neuropathie bei Hund und Katze</b>	<b>102</b>
<b>3 Kommt eine Neuropathie im Zusammenhang mit Lebererkrankungen beim Tier vor?</b>	<b>105</b>
<b>4 Die diabetische Neuropathie bei Hund und Katze</b>	<b>108</b>
<b>5 Allgemeine Beobachtungen und Einzelfälle</b>	<b>110</b>
<b>6 Ausblick</b>	<b>112</b>
<b>V ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>113</b>
<b>VI SUMMARY</b>	<b>115</b>
<b>VII LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>117</b>

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AGE	adadvanced glycation end product
al.	alteri
AP	alkalische Phosphatase
ATP	Adenosintriphosphat
ca.	zirka
chron.	chronisch
CIDP	chronisch-entzündliche demyelinisierende Poly(radikulo)neuro- pathie
CS	Cushing-Syndrom
D.m.	Diabetes mellitus
DAG	Diacylglycerin
demyel.	demyelinisierend
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EKH	Europäisch Kurzhaar
ELMI	Elektronenmikroskop
EMG	Elektromyogramm
Entz.	Entzündung
entzündl.	entzündlich
Fa.	Firma
GAPDH	Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
ggd.	geringgradig
GM1	Gangliosid GM1
Hd	Hund
hgd.	hochgradig
Ig	Immunglobulin
IGF	Insulin-like growth factor
IML	Infolded myelin loop
interstit.	interstitiell
K <sup>+</sup>	Kalium
Ktz	Katze
lymphozyt.	lymphozytär
M.	Musculus
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein

MAP	mitogenaktivierte Proteinkinase
mgd.	mittelgradig
mRNA	messenger-Ribonucleinsäure
MS	Myelinscheide
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
N.	Nervus
Na <sup>+</sup>	Natrium
NAD <sup>+</sup> /NADH	Nicotinamidadenindinucleotid
NADP <sup>+</sup> /NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NF-κB	nukleärer Faktor kappa B
NGF	Nerve growth factor
NMDA	N-Methyl-D-aspartat
NNR	Nebennierenrinde
Nr.	Nummer
OML	Outfolded myelin loop
P <sub>0</sub>	Protein Null
perivask.	perivaskulär
Pfd	Pferd
PKC	Proteinkinase C
PMP22	peripheres Myelin-Protein-22
PNS	peripheres Nervensystem
RNA	Ribonucleinsäure
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SZ	Schwanzzelle
Tab.	Tabelle
TGF	Tissue growth factor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRH	Thyrotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UDP	Uridindiphosphat
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Vergr.	Vergrößerung
WD	Wallersche Degeneration
WHO	World Health Organization
ZNS	zentrales Nervensystem



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

### Abkürzungen Einheiten

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
g	Gramm
M	molar
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter

## I EINLEITUNG

Periphere Neuropathien kommen in der Humanmedizin mit einer Prävalenz von etwa 0,08 [162] bis 2,4% [19] vor, mit zunehmendem Alter sogar von bis zu 8% [15]. In Europa ist die häufigste Ursache einer Neuropathie der Diabetes mellitus [130]. Weitere Ursachen für erworbene periphere Neuropathien können andere endokrine sowie metabolische, infektiöse oder entzündliche Erkrankungen, verschiedene Intoxikationen, paraneoplastische Phänomene, Arzneimittelnebenwirkungen und Vitaminmangelzustände sein. Zu den häufigsten neuropathischen Symptomen gehört ein teilweiser bis kompletter Sensibilitätsverlust, Kribbeln, Brennen, Stechen, Muskelatrophie sowie Schmerzen. Vorzugsweise betroffen sind hierbei die Extremitäten. Periphere Neuropathien können bei den betroffenen Personen jedoch nicht nur zu physischen Schmerzen, sondern auch zu einer enormen Beeinträchtigung auf sozialer und emotionaler Ebene bis hin zu tief greifenden Depressionen, und somit allgemein zu einer erheblichen Reduzierung der Lebensqualität führen.

Auch in der Tiermedizin stellen periphere Neuropathien verbreitete neurologische Erkrankungen dar. Dabei sind genaue Zahlen bezüglich der Prävalenz schwer zu erheben, insbesondere deshalb, weil viele den sensiblen Teil des peripheren Nervensystems betreffende Erkrankungen, die beim Menschen lediglich zu subjektiven Symptomen führen, bei unseren Haustieren wahrscheinlich oftmals unerkant bleiben.

Während man bisher davon ausgegangen ist, dass die meisten sekundären Neuropathien als Spätkomplikation einer Grunderkrankung auftreten, so häufen sich in letzter Zeit Berichte [211, 250] über das bereits frühzeitige, wenn auch häufig subklinische Bestehen dieser Sekundärerkrankungen. Teilweise können sie sich jedoch auch als erstes klinisch fassbares Symptom mancher Grunderkrankung präsentieren, wie es beispielsweise beim Mensch für das kleinzellige Bronchialkarzinom beschrieben ist [250].

Die Nervenbiopsie stellt neben klinischen, labordiagnostischen, neurologischen sowie elektrodiagnostischen Untersuchungen ein mögliches weiteres diagnostisches Instrument zur Feststellung und ätiologischen Abklärung einer peripheren Neuropathie sowie zur Erstellung einer Prognose dar.

In der Tiermedizin bleibt die Ätiologie vieler peripherer Nervenerkrankungen nach wie vor unklar [37], während sich in der Humanmedizin der Anteil an nicht ätiologisch abklärbaren Neuropathien auf ca. 10 bis 15% beläuft [37, 165, 178].

Ziel dieser Arbeit war es deshalb zur Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und zur Aufklärung noch unbekannter pathogenetischer Mechanismen auf dem Teilgebiet der endokrin und metabolisch bedingten peripheren Neuropathien durch die histopathologische Aufarbeitung von Nervenproben aus einem Tierkollektiv mit definierten Grunderkrankungen

einen Beitrag zu leisten. Zudem wurde eine Charakterisierung der bei den einzelnen Grunderkrankungen feststellbaren Neuropathien hinsichtlich Grad, Typ, Stadium und Verlauf angestrebt.

## II LITERATURÜBERSICHT

### 1 Epidemiologie peripherer Neuropathien

Ätiologie und Pathologie peripherer Neuropathien sind vielgestaltig und ihre Klassifikation ist anhand unterschiedlicher Kriterien möglich. Dies trägt dazu bei, dass die insgesamt eher spärlichen Angaben in der Literatur über das Vorkommen derselben in der Humanmedizin so stark variieren.

Eine der vielleicht umfassendsten Untersuchungen der neueren Zeit ist eine prospektive Bevölkerungs-basierte Studie zur Inzidenz und Lebenszeitprävalenz neurologischer Erkrankungen im Vereinigten Königreich von MacDonald et al. [167] aus dem Jahre 2000. Diese ergab als Inzidenz peripherer Neuropathien bei einer Gesamtzahl von 100.230 untersuchten Personen eine Summe von 118 Neuerkrankungen/100.000 Personen/Jahr und eine Lebenszeitprävalenz von 5 Fällen/1000 Personen bei 27.657 untersuchten Personen. Weitere Studien in verschiedenen Regionen der Welt ergaben eine Prävalenz peripherer Neuropathien von 0,8-24 Fälle/1000 Personen [19, 162, 166, 212, 218].

Als oberes Extrem soll noch das Ergebnis einer italienischen Studie über die Häufigkeit chronischer, symmetrischer, symptomatischer Polyneuropathien bei Personen im Alter über 55 Jahren, die einen Allgemeinarzt aufsuchten, erwähnt werden, bei der eine Häufigkeit von 8% festgestellt wurde [15]. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um eine Bevölkerungs-basierte Studie, sondern eher um die Untersuchung einer Gruppe mit „erhöhtem Risiko“.

Zur Häufigkeit der einzelnen Neuropathien im Vergleich zueinander existiert nur ein detaillierterer Artikel aus Taiwan [165]. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, Krankenhaus-basierte Studie. Erfasst wurden Personen mit symptomatischer multipler Mononeuropathie und Polyneuropathie. Die festgestellte Neuropathie war in 49,23% der Fälle diabetisch, in 6,53% inflammatorisch, in 2,31% Neoplasie-assoziiert, in 1,73% dysproteinämisch, in 8,65% Alkohol-bedingt, in 4,23% urämisch, in ebenfalls 4,23% hereditär motorisch und sensibel, in 2,69% toxisch, in 2,31% ischämisch, in 1,92% hypothyreotisch, in 1,15% Nährstoffmangel- oder Malabsorptions-bedingt, in 0,77% durch eine chronische Lebererkrankung und in 2,12% durch eine andere Ätiologie als bereits aufgeführt bedingt. In 12,12% der Fälle blieb die Ätiologie unklar.

Nicht festgestellt wurden infektiöse Neuropathien, Porphyrie-bedingte Neuropathien und Amyloid-Neuropathien, was wohl zum Teil in der eher geringen Gesamtpatientenmenge von 520 Personen begründet sein mag.

In einer anderen Literaturstelle wird geschätzt, dass in der industrialisierten Welt metabolische, toxische und nutritive Ursachen für 50% oder mehr der Polyneuropathien verantwortlich sind. Der Anteil entzündlicher, hereditärer und idiopathischer Neuropathien

wird auf jeweils 10-20% und der Anteil Neoplasie-assoziiierter Neuropathien auf 5-10% geschätzt. Den Rest machen seltene Neuropathieformen aus [178].

Aus der Tiermedizin sind so gut wie keine Daten zur Epidemiologie peripherer Neuropathien vorhanden, mit Ausnahme einer retrospektiven Studie neurologischer Erkrankungen bei Hunden und Katzen in der Schweiz. Die Tiere waren zwischen 1985 und 1994 Patienten des Instituts für Tierneurologie der Universität Bern. Hierbei wurden 3670 Hunde und 761 Katzen mit vermuteten oder bestätigten neurologischen Erkrankungen eingeschlossen. Eine Polyneuropathie wurde bei 1,8% der Hunde und 1,05% der Katzen festgestellt [123]. Der Anteil an Patienten mit einem neurologischen Problem in einer Kleintierpraxis wird auf bis zu 10% geschätzt [278]. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass mindesten zwei von 1000 Hunden und eine von 1000 Katzen in der Kleintierpraxis eine Neuropathie aufweisen.

## 2 Bedeutung und Problematik peripherer Neuropathien

Mit einer jährlichen Inzidenz von 80/100.000 rangieren periphere Neuropathien in den USA auf Platz 10 der neurologischen Erkrankungen, direkt hinter Migräne (250/100.000) und lumbosakralen Bandscheibenvorfällen (150/100.000). Auf Platz 1 liegt der Herpes zoster mit einer Inzidenz von 400/100.000 [162].

Die Kosten, die allein die diabetische Neuropathie und ihre Komplikationen in den USA jährlich verursachen, werden auf 4,6 bis 13,7 Milliarden US-Dollar geschätzt [113].

Diese Fakten sind Beleg für die nicht geringe Bedeutung der peripheren Neuropathien innerhalb der Bevölkerung und für das Gesundheitswesen. Ihre Bedeutung für den einzelnen Betroffenen lässt sich wohl am besten an ihrem Einfluss auf die Lebensqualität ermessen. Eine Studie zum Thema diabetische periphere Neuropathie und Lebensqualität [16] ergab eine signifikante Reduzierung der Lebensqualität bei betroffenen Personen. Die WHO definiert Lebensqualität als des Menschen „... Vorstellung von seiner Stellung im Leben, im Kontext des Kultur- und Wertesystems, in dem er lebt, und in Beziehung zu seinen Zielen, Erwartungen, Normen und Belangen“ [301]. Hieraus wird ersichtlich, dass für die Einzelperson nicht nur die ausgelösten klinischen Symptome eine Rolle spielen, sondern dass vielmehr auch deren Auswirkungen auf das alltägliche Leben, die Psyche und die emotionelle Verfassung der Betroffenen zu berücksichtigen sind.

Periphere Neuropathien können zu motorischen, sensiblen und autonomen Symptomen führen. Das Spektrum sensibler Störungen reicht von unterschiedlichen Formen einer Dysästhesie (Brennen, Kribbeln, Prickeln, Stechen etc.) über reduzierte Sensibilität und vollständigen Sensibilitätsverlust bis hin zu starken Schmerzen. Sind motorische Fasern betroffen, kommt es in erster Linie zu Muskelschwäche, Muskelatrophie und Paresen, seltener auch zu Muskelkrämpfen oder Faszikulationen. Im ungünstigsten Fall kann es durch eine fortschreitende Lähmung der Atemmuskulatur sogar zum Tode kommen. Eine Schädigung des autonomen Nervensystems kann unter anderem zu Störungen der Magen-Darm-Funktion sowie zu Inkontinenz, Impotenz oder kardiovaskulären Symptomen führen [1, 85].

Beim Menschen können die Folgen einer peripheren Neuropathie beispielsweise schmerzbedingte Schlafstörungen, soziale Isolation, Arbeitsunfähigkeit mit daraus resultierender finanzieller Unzufriedenheit, Angstzustände, mangelndes Selbstwertgefühl sowie unterschiedlich schwere Depressionen sein.

Das Ausmaß der Folgen lässt sich natürlich nicht in vollem Umfang auf das Tier übertragen, doch lässt sich daraus schließen, dass auch bei Tieren eine periphere Neuropathie mit einer erheblichen Minderung der Lebensqualität einhergehen kann.

Die Problematik peripherer Neuropathien ergibt sich aus der großen Vielfalt möglicher Ätiologien, die über unterschiedliche, oftmals noch ungeklärte Mechanismen zur Schädigung der peripheren Nerven führen. Eine Therapie ist deshalb meist nur auf der Basis einer ätiologischen Diagnose oder der Kenntnis des zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismus sinnvoll und Erfolg versprechend. Hieraus ergibt sich die große Bedeutung einer Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und auch die Wichtigkeit der Aufklärung noch unbekannter pathogenetischer Mechanismen. Auch für die Einschätzung der Prognose einer Neuropathie ist eine ätiologische Diagnose von Bedeutung. In der Tiermedizin ist außerdem im Falle hereditärer Erkrankungen eine ätiologische Diagnose in Hinsicht auf die Zucht relevant.

### **3 Klassifikation peripherer Neuropathien**

Die Klassifikation peripherer Neuropathien kann anhand verschiedener Aspekte vorgenommen werden. Einerseits ist eine Klassifikation nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten möglich, andererseits erscheint zuweilen eine Einteilung nach pathologisch-anatomischen, deskriptiven Gesichtspunkten sinnvoll, insbesondere dann, wenn die Ätiologie unbekannt oder nicht feststellbar ist, wie es zum Beispiel bei der diagnostischen Untersuchung einer Nervenbiopsie der Fall sein kann. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung basiert auf dem zeitlichen Verlauf (akut, subakut, chronisch; progressiv, regressiv, rekurrend).

#### **3.1 Klassifikation nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten**

Bei der Klassifikation peripherer Neuropathien nach pathologisch-anatomischen Aspekten werden die Anzahl und Verteilung der Veränderungen innerhalb des peripheren Nervensystems sowie entlang des Nervenverlaufes, die betroffenen Fasertypen, die anatomische Lokalisation innerhalb eines Nerven, sowie die betroffenen Zellpopulationen oder Zellanteile berücksichtigt [88].

Anhand des Verteilungsmusters von Veränderungen innerhalb des peripheren Nervensystems lassen sich Mononeuropathien, bei denen ein einzelner Nerv betroffen ist, Mononeuropathien vom Multiplex-Typ, mit mehreren einzelnen betroffenen Nerven in meist asymmetrischer Form, und Polyneuropathien, bei symmetrischer Betroffenheit vieler Nerven, unterscheiden. Während fokale und multifokale Läsionen einzelner oder mehrerer Nerven bevorzugt bei vaskulären, entzündlichen und infektiösen Prozessen anzutreffen sind, liegt einem diffusen symmetrischen Verteilungsmuster eher eine hereditäre, toxische oder metabolische Ätiologie zugrunde [178]. Des Weiteren können bezüglich des Längsverlaufs eines Nerven eine betont proximale und eine distale Pathologie unterschieden werden. Beispiele hierfür wären Radikulopathien und distale Axonopathien.

Eine weitere Charakterisierung kann aufgrund der bevorzugten Betroffenheit bestimmter Faserklassen und -subklassen im Bezug auf Größe und Myelinisierungsgrad (großkalibrige, eventuell mittelkalibrige und kleinkalibrige myelinisierte Fasern und unmyelinisierte Fasern) oder im Bezug auf deren Funktion (sensibel, motorisch oder autonom) erfolgen [88]. Insbesondere bei den genetisch bedingten Neuropathien kann eine selektive Schädigung motorischer, sensibler oder autonomer Fasern, oder aber eine Kombination aus diesen beobachtet werden. Jedoch auch bei erworbenen metabolischen Erkrankungen kann eine derartige selektive Schädigung einzelner Faserklassen stattfinden [90].



Aus anatomischer Sicht können Erkrankungen des Interstitiums denen des Parenchyms gegenübergestellt werden [90, 225]. Dabei kann die erste Gruppe sekundär zur Schädigung des Nervengewebes führen. Hierzu zählen Dyck et al. [90] unter anderem vasogene und vaskulitische Erkrankungen, sowie interstitielle Entzündungen, Amyloidose und Tumorzellinfiltrate. Bei der zweiten Gruppe hingegen wird das Neuroparenchym auf direktem Wege geschädigt. Hierbei lassen sich Neuronopathien, bei Erkrankung des Perikaryons, Axonopathien, bei Erkrankung des Axons, und Schwannopathien, bei Erkrankung der Schwannzelle, bzw. Myelinopathien, bei Erkrankung der von ihr gebildeten Markscheide, unterscheiden [225].

Auf subzellulärer Ebene sollte noch eine Angabe über die bevorzugte Beteiligung bestimmter Zellorganellen/-strukturen (z.B. Mitochondrien, Neurofilamente, Zellkerne, Paranodien, Schmidt-Lantermansche Kerben etc.) erfolgen.

### **3.2 Klassifikation nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten**

Nach ätiopathogenetischen Gesichtspunkten lassen sich zunächst die primären Erkrankungen peripherer Nerven von jenen unterscheiden, die sekundär als Folge einer extraneuralen Grunderkrankung entstehen. Eine weitere Unterscheidung ist zwischen erworbenen und kongenitalen Störungen möglich.

In der humanmedizinischen Literatur erfolgt die Einteilung peripherer Neuropathien nicht ganz einheitlich, sondern weist immer wieder einige mehr oder minder große Unterschiede auf.

Von Braund stammt ein Vorschlag zur Klassifikation peripherer Neuropathien bei Hunden und Katzen, in dem er die Ursachen in 3 Übergruppen gliedert (siehe Tab.1). Die Übergruppe A deckt „degenerative“ Ursachen ab. Diese Neuropathien sind in der Regel hereditär und oft Rasse-assoziiert. Sie stellen die größte Gruppe von Neuropathien bei Hunden und Katzen dar. Die Übergruppe B umfasst „endogene“ Ursachen. Hierbei handelt es sich um spontan auftretende Neuropathien. Die Übergruppe C beinhaltet „exogene“ Ursachen. Sie enthält neben Neuropathien, die mit externen Faktoren assoziiert sind auch idiopathische Neuropathien (Ätiologie nicht bekannt) sowie Botulismus und die Zeckenparalyse. Diese beiden Erkrankungen der neuromuskulären Verbindung/Übertragung führen zu Zeichen, die denen einer diffusen peripheren Neuropathie gleichen [34].

Tab. 1: Klassifikation peripherer Neuropathien bei Hunden und Katzen (modifiziert nach [34])

## A. Degenerative Neuropathien

- Spinale Muskelatrophie
  - Spinale Muskelatrophie beim Schwedischen Lapphund
  - Spinale Muskelatrophie beim Brittany Spaniel
  - Spinale Muskelatrophie beim Englischen Pointer
  - Spinale Muskelatrophie bei Riesenrassenkreuzungen (Stockard's paralysis)
  - Spinale Muskelatrophie beim Deutschen Schäferhund
  - Spinale Muskelatrophie beim Rottweiler
  - Spinale Muskelatrophie beim Saluki
  - Spinale Muskelatrophie beim Briquet Griffon Vendeen
- Neuronopathie beim Cairn Terrier
- Riesenzellaxonopathie
- Sensible Neuropathien
  - Sensible Ganglioradikulitis
  - Sensible Neuropathie beim Boxer
  - Sensible Neuropathie beim Langhaar-Dackel
  - Sensible Neuropathie bei einem Jack Russell Terrier
  - Sensible Neuropathie beim Englischen Pointer
  - Sensible Trigemini-neuropathie
- Hypertrophe Neuropathie
- Larynxparalyse - Juvenile Form
- Globoidzellige Leukodystrophie
- Sphingomyelinose
- Distale sensomotorische Polyneuropathie bei Rottweilern
- Distale Polyneuropathie bei Birmanen
- Dancing Dobermann disease
- Glykogenose Typ IV Neuropathie
- Kongenitale hypomyelinisierende Neuropathie
- Megaösophagus
- Distale sensomotorische Polyneuropathie beim Alaskan Malamut

## B. Endogene Neuropathien

### 1. Entwicklungsstörungen

- Hypoplasie des Nervus opticus
- Kongenitale Taubheit

### 2. Autoimmune und immunmedierte Neuropathien

- Coonhound Paralyse
- Idiopathische Polyradikuloneuritis
- Postvakzinale Polyradikuloneuritis
- Cauda equina Polyradikuloneuritis
- Chronisch-rekurrierende Polyradikuloneuritis
- Neuritis des Nervus trigeminus
- Neuropathie des Plexus brachialis
- Chronisch-rekurrierende Polyneuropathie
- Chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
- Paraneoplastische Neuropathien

### 3. Endokrine und metabolische Neuropathien

- Diabetische Neuropathie
- Hyperchylomikronämie
- Hyperoxalurie
- Insulinom-assoziierte Polyneuropathie
- Neuropathie bei Hypothyreose
- Cushing-Neuropathie

### 4. Neoplastische Neuropathien

- Tumoren peripherer Nerven
- Paraneoplastische Neuropathien

### 5. Vaskuläre Neuropathien

- Ischämische Neuromyopathie

## C. Exogene Neuropathien

### 1. Idiopathische Neuropathien

- Distal denervating disease
- Distale symmetrische Polyneuropathie
- Paralyse des Nervus facialis
- Larynxparalyse – späte Form
- Neuropathien mit Selbstmutilation
- Dysautonomie
- idiopathisches Vestibularsyndrom

### 2. Inflammatorische und infektiöse Neuropathien

- Neuritis des Nervus opticus
- Labyrinthitis
- Polioenzephalomyelitis
- Infektiöse Polyradikuloneuritis
- Toxoplasma/Neospora Polyradikuloneuritis

### 3. Traumatische Neuropathien

- Nerven trauma
- Abriss des Plexus brachialis
- Cauda equina Neuropathie/Syndrom

### 4. Toxische Neuropathien

- Medikamenten-assoziierte Neuropathien
  - Vincristin-induzierte periphere Neuropathie
  - Thalliumvergiftung
  - Bleivergiftung
  - Organophosphat- und Carbamat-Toxizität
  - Ototoxische Agentien
  - Toxische Neuropathie beim Walker Hound
  - Sialinomycin-induzierte Polyneuropathie bei Katzen
- Botulismus
- Zecken-Paralyse

#### **4 Zusammenhang zwischen endokrinen und metabolischen Erkrankungen und Neuropathien**

Die Gruppe der endokrinen und metabolischen Neuropathien umfasst ein breites Spektrum an peripheren Nervenerkrankungen, deren Gemeinsamkeit darin besteht, dass in ihrer Pathogenese die Störung von Stoffwechselfvorgängen infolge einer Endokrinopathie oder infolge einer Fehlfunktion oder des Versagens eines oder mehrerer Organe eine Schlüsselrolle spielt [67].

Endokrinopathien sind als Erkrankungen endokriner Drüsen mit Störung der Hormonproduktion oder -regulation (einschließlich der Änderung der Ansprechbarkeit der Zielorgane) und den resultierenden Folgeerscheinungen im Gesamtorganismus definiert [128]. Unter metabolischen Erkrankungen versteht man Störungen des Gesamt- oder Teilstoffwechsels, einschließlich der Mechanismen des Zwischenstoffwechsels und des Transportes der Niere, mit der daraus resultierenden Bildung quantitativ oder qualitativ abnormer Intermediärprodukte (Metabolite) und das sich daraus ergebende Krankheitsbild [128]. Zur Gruppe der endokrinen und metabolischen Grunderkrankungen, die im Zusammenhang mit Neuropathien erwähnt werden, gehören u.a. Diabetes mellitus [37, 56, 67, 178, 225], Urämie [56, 67, 178, 225], Hypoglykämie [37, 67], Hypothyreose [37, 56, 67, 178, 225], Hyperthyreose [225], Akromegalie [56, 178, 225], Adenohypophyseninsuffizienz [225], Urämie [56, 67, 178, 225], chronische Lebererkrankungen [56, 67, 178, 225], das Cushing-Syndrom [37] sowie ein durch Sepsis und Multiorganversagen gekennzeichnetes Syndrom bei intensivmedizinisch betreuten Personen [56, 225]. Die Pathomechanismen der Neuropathien, die im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen gesehen werden, sind nach wie vor nur unvollständig verstanden und andere Faktoren als metabolische oder endokrine könnten neben diesen zur Schädigung der Nerven beitragen. Ein gutes Beispiel hierfür ist die diabetische Neuropathie, an deren Pathogenese eine Mischung aus metabolischen, vaskulären und eventuell auch immunologischen und neurodegenerativen Faktoren beteiligt ist [67].

Periphere Nervenfasern verfügen über einige Merkmale, die in Hinsicht auf pathogenetische Vorgänge von Relevanz sein könnten. Sie sind sehr lang und dabei dünn. Sie haben unterschiedliche Abschnitte, die in peripheren Nerven, Nervenwurzeln und teils im Rückenmark oder in sensiblen oder autonomen Ganglien liegen. Makromoleküle werden fast ausschließlich im Perikaryon synthetisiert, was die Notwendigkeit eines axonalen Transportsystems mit sich bringt, um die Versorgung der Peripherie der Nervenfaser mit den Syntheseprodukten sicherzustellen. Des Weiteren sind periphere Nervenfasern auf eine regionale Versorgung mit Sauerstoff und Glukose angewiesen und sie liegen in einem

besonders geschützten Mikromilieu. Aus all diesen Tatsachen ergibt sich eine große Vielfalt möglicher Lokalisationen und Mechanismen für eine Schädigung [84].

Typischerweise äußern sich endokrin und metabolisch bedingte Neuropathien in Form einer symmetrischen, axonalen Neuropathie. Betroffen sein können sowohl sensible als auch motorische Fasern, wobei beim Menschen am häufigsten distale sensible Störungen beschrieben werden [56]. Es können jedoch auch sämtliche anderen Formen von Neuropathien, einschließlich autonomer Neuropathien, vorkommen [178].

## 5 Endokrine und metabolische Neuropathien

### 5.1 Metabolische Neuropathien

#### 5.1.1 Die urämische Neuropathie

*“The third group is composed of cases in which the weakness of the limbs, observed in the course of urinary disease, depends, not on a spinal affection, but on a lesion of the nerves of the sacral plexus directly produced as it were, by gradual propagation of the morbid process” (Charcot, 1881) [28].*

*“Other nervous symptoms of uremia are intense itching of the skin, numbness and tingling of the fingers, and cramps in the muscles of the calves, particularly at night” (Osler, 1892) [28].*

Charcot und Osler vermuteten bereits Ende des 19. Jahrhunderts die Existenz einer urämischen Neuropathie beim Menschen, doch dauerte es bis 1963 [11] bis die klinischen und pathologischen Merkmale im Detail beschrieben wurden [28].

Bei der humanen urämischen Neuropathie handelt es sich um eine distale, symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie [10, 191, 219, 264] mit vorwiegend schleichendem Beginn [219, 264], chronisch-progressivem Verlauf [10] und variierendem Schweregrad [10], der bei ca. 5% der Betroffenen ein invalidierendes Ausmaß erreicht [192]. Betroffen sind alle Faserklassen, am stärksten jedoch die großkalibrigen myelinisierten [89].

Said et al. [219] beschreiben neben dieser progressiven Form, die sich pathologisch als axonale Neuropathie mit sekundärer Demyelinisierung äußert, eine seltene akute, schwere, sensomotorische, axonale Neuropathie sowie eine Neuropathie mit vorwiegend demyelinisierendem Charakter. Auch Ropper berichtet über 4 Fälle einer akuten Neuropathie, die sich ähnlich dem Guillain-Barré-Syndrom oder der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie äußert [214]. Sie ist durch generalisierte Schwäche der Extremitäten, schwere Gleichgewichtsstörungen, reduzierte Reflexe, Taubheitsgefühl und erhöhte Proteinwerte im Liquor gekennzeichnet [214]. Es könnte sich hierbei jedoch auch um eine eigenständige Neuropathieform handeln, wie sie bei einem gleichzeitigen Bestehen von Nierenversagen und Diabetes mellitus beschrieben wurde (siehe weiter unten), da all seine Patienten auch an einem Diabetes mellitus litten [29].

Die Häufigkeit klinischer Neuropathien bei Patienten mit chronischem Nierenversagen beträgt nach den verschiedenen Studien zwischen 52% und 90% [2, 6, 191, 193]. Bei 78% bis 89% der Patienten kann eine veränderte Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt werden [2, 6, 193, 194], und sogar bei 97% jener mit einer Kreatinin-Clearance  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [194].

Eine klinische urämische Neuropathie kommt bei Männern wesentlich häufiger vor als bei Frauen [28, 199, 264]. Ihr Auftreten korrelierte auch nur bei Männern mit der endogenen Kreatinin-Clearance und dem Alter [199]. Der Grund hierfür ist nicht bekannt. Die Ursache des Nierenversagens hat in der Regel keinen Einfluss auf das Auftreten einer Neuropathie [199], mit Ausnahme einiger Erkrankungen die sowohl ein Nierenversagen verursachen als auch auf direktem Wege den Nerven schädigen können (siehe weiter unten) [10, 28].

Die häufigsten klinischen Symptome der urämischen Neuropathie sind Parästhesien [191, 264], Dysästhesien [191] und Taubheit [264]. Betroffen sind hiervon vor allem die Beine. Häufig werden auch ein Restless legs-Syndrom [191, 264] und Muskelkrämpfe [191] beschrieben, wobei, insbesondere bei letzteren, Zweifel bestehen, ob diese tatsächlich auf eine Neuropathie zurückzuführen sind [191].

Als klinische Zeichen einer Neuropathie werden am häufigsten und frühesten ein gestörter Vibrationssinn und veränderte Reflexe [170, 191] festgestellt. Als nächstes sind meist Schmerzsin, Temperatursinn und Berührungssinn betroffen, spät meist erst Muskelkraft und Propriozeption [170].

Sensible Symptome und Zeichen sollen öfter vorkommen als motorische [28, 219], doch gibt es auch Berichte von Patienten mit vorwiegend motorischen Symptomen [264]. In einer vergleichenden Studie an Patienten mit terminalem Nierenversagen zeigte sich eine Dysfunktion großkalibriger, myelinisierter Fasern mit 80% häufiger als eine Dysfunktion kleinkalibriger myelinisierter (10%) und nicht myelinisierter Fasern (25%) [6].

Eine drastische Verschlechterung der Neuropathie wurde im Zusammenhang mit schwerwiegenden Komplikationen wie Septikämie, Pneumonie und Peritonitis beschrieben [264], was wohl als eine Überlagerung der urämischen Neuropathie durch eine Critical Illness Neuropathie zu verstehen ist.

Bei elektrodiagnostischen Untersuchungen an urämischen Patienten ist die Amplitude von Nervenaktionspotentialen stärker verändert als die Nervenleitgeschwindigkeit, was zum Bild einer Axonopathie passt [6]. Es konnte auch eine Korrelation zwischen der Amplitude sensibler Nervenaktionspotentiale und dem Auftreten klinischer Anzeichen einer Neuropathie festgestellt werden [6]. Die reduzierten Amplituden sensibler Nervenaktionspotentiale gehen meist mit einer erhöhten zeitlichen Dispersion einher [194].

Im Einklang mit klinischen Befunden ist die sensible Nervenleitgeschwindigkeit häufiger verändert als die motorische [6] und die distale motorische Latenzzeit scheint seltener verändert zu sein als die Nervenleitgeschwindigkeit [194, 197]. Es wird außerdem eine unverhältnismäßige Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit beschrieben, die nicht mit strukturellen Veränderungen zu erklären ist, sondern vermutlich auf einem funktionellen



Defekt der Axonmembran beruht, da sie langsamer als bei Faserverlust und schneller als bei extensiver Demyelinisierung ist [2]. Eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit tritt bei Männern in einem früheren Stadium des Nierenversagens auf und ist stärker ausgeprägt als bei Frauen [195].

Es besteht bei beiden Geschlechtern eine lineare Korrelation zwischen Nervenleitgeschwindigkeit und endogener Kreatinin-Clearance im halblogarithmischen System, wohingegen Serum-Harnstoff und -Kreatinin keinen Einfluss zu haben scheinen [195].

Eine vergleichende Untersuchung ergab deutliche Diskrepanzen zwischen klinischen Befunden und der Nervenleitgeschwindigkeit bei Urämie [195]. Diese betrafen Inzidenz, Schweregrad und Verteilungsmuster von klinischen und elektrodiagnostischen Veränderungen. Es konnte generell kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten klinischer Symptome und der Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt werden. Auch steht dem betont distalen Verteilungsmuster der klinischen Zeichen und Symptome eine generalisiert auftretende Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit gegenüber [194, 195].

Mit fortschreitendem Nierenversagen nimmt die Nervenleitgeschwindigkeit allmählich und nahezu gleichmäßig in Armen und Beinen ab. Dagegen entwickelten sich klinische Befunde meist abrupt, wobei als erstes Anzeichen die Wahrnehmungsschwelle für Vibrationsempfindungen plötzlich ansteigt [197].

Während regelmäßiger Hämodialyse kann es zu einer Stabilisierung der bestehenden Neuropathie oder zur Besserung von klinischen und/oder elektrodiagnostischen Befunden kommen [28, 169, 197, 264].

Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation findet eine biphasische Besserung klinischer Befunde mit einer frühen, schnellen und einer späteren, langsamen Phase statt. Dabei geht eine deutliche Senkung der Wahrnehmungsschwelle für Vibrationsempfindungen während der ersten Wochen dem in distaler Richtung fortschreitenden Verschwinden motorischer und sensibler Neuropathiezeichen voran. Sensible Symptome und Zeichen verschwinden dabei entweder innerhalb weniger Monate komplett oder bleiben bestehen und zeigen auch später keine Tendenz zur Besserung. Motorische Störungen zeigen zunächst eine schnelle funktionelle Besserung, die bei wenig paretischen Muskeln zu einer kompletten Wiederherstellung führt, auf die bei stärker betroffenen Muskeln jedoch eine protrahiertere Phase stetiger Verbesserung, möglicherweise bedingt durch eine Reinnervation, folgt. Muskeln die nach sechs Monaten noch paralytisch sind, genesen in der Regel nicht mehr. Muskelschwäche und -schwund und veränderte Reflexe gehören zu den Befunden, die sich am spätesten zurückbilden. In den meisten Fällen ist die klinische Remission nach ein bis sechs Monaten abgeschlossen [198].

Auch ein Anstieg der Nervenleitgeschwindigkeit findet nach erfolgreicher Nierentransplantation statt [27, 205], der ebenso wie bei den klinischen Veränderungen einem biphasischen Verlauf mit einer frühen, schnellen und einer späteren, langsamen Erholungsphase folgt [196]. Die Remission ist dabei in distalen Segmenten schneller und vollständiger als in proximalen. Während sich die Nervenleitgeschwindigkeit in distalen Segmenten von sensiblen und motorischen Fasern innerhalb von 6 Monaten normalisiert, kann sie in proximalen Abschnitten nach 2 Jahren noch signifikant reduziert sein [196]. Die Dauer der Remission ist in erster Linie vom Schweregrad der Veränderungen vor der Transplantation abhängig [196].

Bei histopathologischen Untersuchungen und in Nervenzupfpräparaten können morphologische Veränderungen an peripheren Nerven von Patienten mit chronischem Nierenversagen gefunden werden, die sowohl klinisch als auch elektrodiagnostisch keine Anzeichen einer Neuropathie aufweisen [215]. Während von Dinn et al. [75] eine primäre Schädigung der Schwannzellen vermutet wurde, und von Ahonen [2] ein voneinander unabhängiges Auftreten von axonaler Degeneration und Schwannzellschäden beschrieben wurde, findet die Mehrzahl der Autoren eine distale, primäre axonale Degeneration mit sekundärer Demyelinisierung [2, 84, 219, 263, 264], die von einigen Autoren als Neuropathie vom „Dying-back“ Typ angesehen wird [89, 264].

Atrophische Axone [89], axonale Degeneration [89, 215, 219], generalisierter [89] oder bevorzugt die großkalibrigen Fasern betreffender [219, 264] Faserverlust, Vermehrung des endoneuralen Kollagens infolge Faserverlustes [219, 264], reaktive Schwannzellveränderungen [2], axonale Regeneration [219], Remyelinisierung [89, 215, 219] und sekundäre Myelinscheidenanpassungen infolge axonaler Schädigung [70, 89] gehören zum häufig gesehenen Bild. Demyelinisierungen werden häufig paranodal, seltener segmental beobachtet [219, 264] und treten in bestimmten Fasern gehäuft („geclustert“) auf [89, 219, 263, 264], weshalb sie als sekundär zu axonalen Schäden betrachtet werden [89]. Morphometrisch konnten eine axonale Atrophie und abnormal dicke Myelinscheiden nachgewiesen werden [2]. Quantitative Studien ergaben eine Reduktion in der Zahl großer und kleiner myelinisierter sowie unmyelinisierter Nervenfasern [89].

Ultrastrukturelle Veränderungen umfassen unter anderem ein Aufblättern der Myelinlamellen mit einer Abhebung der Myelinscheide vom Axon und Anzeichen einer axonalen Dystrophie in Form von mitochondrialen Veränderungen, einem Zusammenklumpen von Neurofilamenten und einem Verschwinden von Neurofilamenten und Mikrotubuli. Es wurden zwischen Axon und Myelinscheide liegende, membranbegrenzte Gebilde, die amorphes elektronendichtes Material mit membranösen und zirkulären Einschlüssen enthielten, und Gebilde, mit glykogenartigen Granula, beschrieben [89].

Die Abfolge pathologischer Veränderungen bei der urämischen Neuropathie wie auch der Friedreichs Ataxie wird von Dyck et al. [89] folgendermaßen rekonstruiert (siehe auch Abb. 1): Axonale Atrophie (insbesondere in distalen Bereichen des Neurons) – Umgestaltung der Myelinscheide mit folgenden Phasen: 1. Myelinscheidenfaltungen, 2. Retraktion der Myelinscheide an den Ranvierschen Schnürringen, 3. segmentale Demyelinisierung, 4. Remyelinisierung – und schließlich Degeneration des Axons.

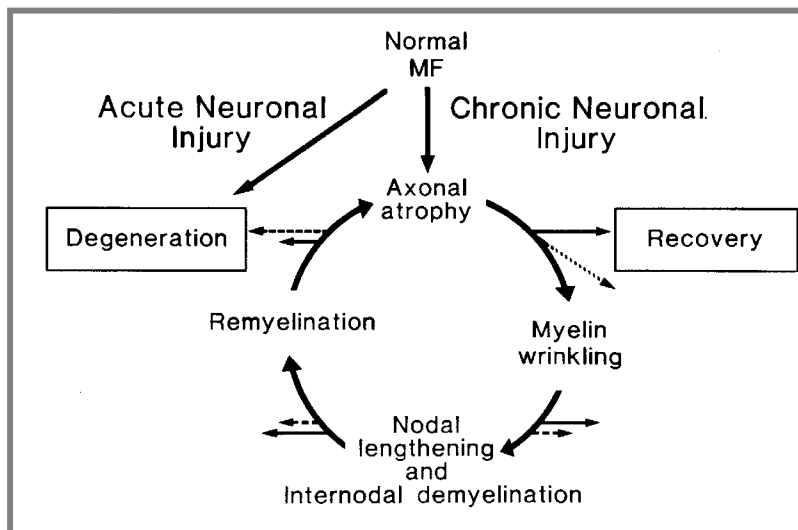


Abb. 1: Abfolge pathologischer Veränderungen bei urämischer Neuropathie (modifiziert nach Dyck et al. [91])

Obwohl die Ätiologie der urämischen Neuropathie nicht vollständig geklärt ist, vermuten viele Untersucher, dass sie infolge der Ansammlung urämischer Toxine im Körper entsteht. Viele Toxine sind als mögliche Auslöser vorgeschlagen worden, unter anderem Guanidinverbindungen [109], Parathormon [111], Myoinositol [66], ein zirkulierender Insulin-Antagonist [70], TNF- $\alpha$  [96] und Toxine von mittlerem Molekulargewicht (300-2000 Dalton), so genannte „Middle molecules“ [31, 32, 33, 169], die in jüngerer Zeit am meisten Aufmerksamkeit zu finden scheinen [10]. Es konnte eine Korrelation zwischen ihrer Plasma-/Serumkonzentration und klinischen Befunden sowie der Nervenleitgeschwindigkeit nachgewiesen werden [82, 169]. Bei in vitro-Versuchen an von Fröschen isolierten Suralnerven, die in verschiedenen Medien inkubiert und dann stimuliert wurden, zeigte das Plasma-Ultrafiltrat urämischer Patienten mit Polyneuropathie einen hemmenden Effekt auf die gemessene Aktionspotentialamplitude, nicht jedoch das Plasma-Ultrafiltrat gesunder Personen oder urämischer Patienten ohne Polyneuropathie. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Reduktion der Aktionspotentialamplitude und der Konzentration einer bestimmten Fraktion der Middle molecules in Plasma-Ultrafiltraten und Standardlösungen verzeichnet werden [169].

Ebenso wie die Ätiologie sind auch die Pathomechanismen bislang nicht bekannt, doch wurden in der Vergangenheit zahlreiche interessante Untersuchungen hierzu angestellt und verschiedene Thesen geäußert.

Die von Nielsen [194] gefundene generalisierte Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit stand im Gegensatz zu den Befunden histopathologischer Untersuchungen mit einem distal betonten Verteilungsmuster [11, 105]. Zu dieser Zeit wurde als morphologische Basis einer reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit die Kombination aus axonaler Degeneration und segmentaler Demyelinisierung angesehen. Er verweist auf mehrere Berichte [24, 26, 44, 147, 293], denen zufolge niedermolekulare humorale Faktoren in urämischem Serum die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  hemmen und zu einer Funktionsstörung der transmembranösen  $\text{Na}^+$ -Pumpe, einer Hemmung des  $\text{Na}^+$ -Effluxes aus der Zelle und einer Reduktion des Ruhemembranpotentials führen. Er mutmaßt, dass dieser Mechanismus auch der Grund für die generalisierte Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit sein könnte und kommt zu dem Schluss, dass die verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit nicht nur durch strukturelle Veränderungen sondern auch durch einen universellen Effekt urämischer Toxine auf die Axonmembran bedingt ist.

Diese Überlegung steht im Einklang mit den Ergebnissen einer in vitro-Untersuchung myelinisierter Nervenfasern von Ratten mit experimentell induziertem akutem Nierenversagen [46]. Dabei wurde eine deutlich reduzierte Erregbarkeit aufgrund einer reduzierten Natriumpermeabilität der nodalen Axonmembran festgestellt. Diese reichte aus um die verzögerte Nervenleitgeschwindigkeit der Tiere [262] zu erklären. Das Umkehrpotential für Natrium war in einigen Fasern reduziert, was auf eine axonale Natriumakkumulation hinweist. Allerdings könnten solche Veränderungen nach Meinung der Untersucher auch durch eine erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration infolge eines gestörten Kalziummetabolismus oder durch eine intrazelluläre Ansammlung kationischer Metabolite verursacht werden.

Unterstützung findet diese These durch die Untersuchungen von Shibahara et al. [235], die die motorische Nervenleitgeschwindigkeit, den axonalen Elektrolytgehalt und die Querschnittsfläche myelinisierter Nervenfasern bei experimentellem akutem und chronischem Nierenversagen untersuchten. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus ischiadicus war dabei in beiden Fällen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert und der axonale Kalziumgehalt war bei akutem Nierenversagen signifikant, bei chronischem Nierenversagen leicht erhöht. Der axoplasmatische Natriumgehalt war allerdings bei akutem und chronischem Nierenversagen signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Es ist nicht klar inwiefern dies ein Widerspruch zu vorherigen Studien darstellt, da in der Literatur keine Angaben dazu gefunden werden konnten, ob eine fokale nodale Natriumakkumulation mit einem insgesamt reduzierten axonalen Natriumgehalt

vereinbar ist. Auch eine signifikante Reduktion der Querschnittsfläche myelinisierter Fasern wurde bei beiden Gruppen festgestellt. Shibahara et al. vermuten ebenfalls, dass eine Abnahme der Permeabilität der Axonmembran für Natrium zu einer Hemmung des Natriuminflux bei Depolarisation führt. Doch postulieren sie weiterhin, dass dies zu einer Abnahme des intrazellulären Natriumgehalts führt, und dass die daraus resultierende Schrumpfung myelinisierter Fasern eine wichtige Rolle bei der Abnahme der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit im Zuge einer Urämie spielt.

Hinsichtlich der Natriumphomöostase im peripheren Nerven werden bei der diabetischen Neuropathie, korrelierend mit einem frühen Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit [240], morphometrisch feststellbare nodale Schwellungen gesehen [117, 239], welche mit einer intraaxonalen Natriumakkumulation einhergehen, die Folge einer verstärkten Inaktivierung von Natriumkanälen und eines frühen  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase-Defektes ist [45, 239].

Da bei experimentellem akutem Nierenversagen bei der Ratte ein mehrfaches Waschen exzidiierter Nerven mit oxygenierter Ringerlösung keinen positiven Effekt auf die Nervenleitgeschwindigkeit hatte, postulieren Tegnèr et al. [262], dass die reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit nicht durch Änderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit oder durch toxische Mechanismen, die durch das Waschen exzidiierter Nerven reversibel sind, bedingt ist. Die Ergebnisse von Untersuchungen bei akutem Nierenversagen werden von ihnen als ebenfalls relevant für die Neuropathie bei chronischem Nierenversagen betrachtet, da die Nervenleitgeschwindigkeit bei dieser nach erfolgreicher Nierentransplantation innerhalb weniger Tage ansteigt [196, 205], was auf eine wichtige nichtstrukturelle Komponente hinweist [262].

Interessante Ergebnisse erzielte in diesem Zusammenhang eine Untersuchung der elektrodiagnostischen Veränderungen in direkter Folge einer einzelnen Dialyse-Sitzung [170]. Die Nervenleitgeschwindigkeit stieg hier um durchschnittlich 6%. Im Gegensatz dazu zeigte sich aber eine durchschnittliche Vergrößerung der evozierten sensiblen und motorischen Aktionspotentiale um 53% bis 67% im Vergleich zu vor der Dialyse. Da die Amplitude von der Anzahl der aktiv an der Erregungsleitung beteiligten Axone abhängig ist, wird angenommen, dass durch die Dialyse einige zuvor inaktive Axone wieder aktiviert werden. Als Ursache für die Inaktivierung der Axone wird eine Akkumulation toxischer Stoffe im Körper infolge des Nierenversagens angenommen. Die Entfernung dieser Stoffe aus dem Körper durch die Dialyse führt dann zu einer Zunahme der aktiven Axone. Die zweite interessante Feststellung war, dass Patienten, die Kalziumkanalblocker erhielten, eine deutlich stärkere Vergrößerung des evozierten Aktionspotentials aufwiesen als jene die keine Kalziumkanalblocker einnahmen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine mögliche Rolle der Kalziumhomöostase bei der Pathogenese der urämischen Neuropathie. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von in vitro Versuchen unterstützt, die eine Beteiligung von Kalzium an

der Pathogenese axonaler Degeneration und einen neuroprotektiven Effekt kalziumarmer Medien nach Axotomie und Vincristin-Exposition ergaben [289].

Eine weitere Serie von Untersuchungen befasst sich mit dem in vitro hemmenden Effekt der Middle molecules auf die Polymerisation von Tubulin 6S [31, 32, 33]. Tubulin ist ein intrazelluläres Protein dessen in vivo Polymerisation zur Bildung von Mikrotubuli führt. Mikrotubuli sind essentielle Bestandteile des axonalen Transportsystems und Zytoskeletts und diese Reaktion ist der limitierende Faktor im Wachstum von Axonen. Auch eine Dissoziation bereits gebildeter Mikrotubuli konnte nachgewiesen werden. Da die urämische Neuropathie unter anderem durch axonale Degeneration gekennzeichnet ist, könnte eine Hemmung der Tubulinpolymerisation, und somit der Mikrotubulibildung, an ihrer Entstehung beteiligt sein [33]. Der hemmende Effekt auf die Mikrotubulibildung in vitro kann durch Biotin aufgehoben werden [33].

Auch chronischer Ischämie wurde aufgrund von Basalmembranverdickungen und -reduplikationen und Endothelzellvakuolisierungen in den endoneuralen Kapillaren eine mögliche Rolle in der Pathogenese der urämischen Neuropathie zugeschrieben [2].

Nielsen postuliert, dass der prämorbid Status der peripheren Nerven den Effekt der urämischen Intoxikation signifikant modifiziert [193, 199].

Auch über das Vorkommen einer autonomen Neuropathie wird im Zusammenhang mit chronischem Nierenversagen beim Menschen berichtet [251, 279, 280]. Parasympathische Störungen werden dabei häufiger beobachtet als sympathische [279]. Das Auftreten einer autonomen Neuropathie scheint nicht mit dem Auftreten einer somatischen peripheren Neuropathie verknüpft zu sein [279], obwohl vermutet wird, dass der zugrunde liegende Mechanismus der Gleiche ist [249, 279]. Eine unterschiedliche Vulnerabilität autonomer und somatischer Nerven gegenüber urämischen Toxinen wäre denkbar. Auch eine ursächliche Beteiligung von Läsionen im Bereich des ZNS an der gestörten autonomen Kontrolle des kardiovaskulären Systems wird in Betracht gezogen [279, 280].

In Ergänzung zu dem bisher Gesagten gibt es einige Erkrankungen die sowohl zu Nierenversagen führen als auch auf direktem Wege eine Neuropathie auslösen. Hierzu gehören Lupus erythematodes [10], Polyarteritis nodosa [10] und andere Vaskulitiden [28], Diabetes mellitus [10, 28], Amyloidose [10, 28] und multiple Myelome [10, 28]. Diese eigenständigen Neuropathien sind von den urämischen Neuropathien infolge Nierenversagens abzugrenzen.

Eine weitere eigenständige Neuropathie kommt beim Menschen bei gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes mellitus und Nierenversagen vor [29]. Es handelt sich dabei um eine subakute, vorwiegend motorische Polyneuropathie. Elektrophysiologische Untersuchungen und die Untersuchung von Nervenbiopsien lassen eine primär axonale Degeneration mit sekundärer segmentaler Demyelinisierung und milder bis mäßiger, akuter bis chronischer Muskeldenervation vermuten. Die hier beschriebene Neuropathie weist große Ähnlichkeit mit jener auf, die von Ropper [214] als akute Form der urämischen Neuropathie beschrieben wurde. Es wird eine Rolle von AGEs bei der Entstehung dieser Neuropathieform postuliert [29].

Berichte aus der Veterinärmedizin über das Vorkommen einer urämischen Neuropathie sind selten. Hauser [122] beschreibt das Auftreten einer verlangsamten sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit bei 35% der untersuchten Hunde mit spontaner Urämie. Ebenfalls 35% zeigten klinische Zeichen einer Neuropathie. Eine Korrelation zwischen klinischen und elektrodiagnostischen Befunden war dabei nicht gegeben. Klinisch wurden Hyporeflexie spinaler Muskelstreckreflexe, verminderte Flexorreflexe, verzögerte Propriozeption und Muskelfibrillationen festgestellt. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Nervenleitgeschwindigkeit einerseits und Serumharnstoff, -kreatinin und -phosphat andererseits ermittelt werden.

Außer dieser Arbeit gibt es nur Ergebnisse aus experimentellen Studien an Hunden mit induzierter Urämie. Goldstein [111] fand bei akut urämischen Hunden eine Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, die mit einer signifikanten und deutlichen (60%) Zunahme des Kalziumgehaltes des Ischiasnervs assoziiert war. Da eine Thyreoparathyreoidektomie vor Induktion der Urämie sowohl den Anstieg des Kalziumgehaltes im Ischiasnerv als auch die Reduktion der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit verhinderte, wurde über eine Rolle chronisch erhöhter Parathormonwerte, wie sie bei Urämie vorkommen können, in der Pathogenese der urämischen Neuropathie spekuliert. Gleiche Ergebnisse wie Goldstein erzielten Akmal und Massry [4] bei Hunden mit chronischer Niereninsuffizienz. Giovannetti et al. [109] beschreiben ein Urämie-ähnliches Syndrom bei Hunden nach chronischer, experimenteller Methylguanidin-Intoxikation. Es wurde eine reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt, die, im Gegensatz zur Situation beim Menschen, in distalen Nerven stärker ausfiel als in weiter proximalen. Pathologisch beschreiben sie geschwollene, fragmentierte und desintegrierte Achsenzylinder sowie demyelinisierte Stellen.

### 5.1.2 Die Neuropathie bei chronischer Lebererkrankung

Während in der Tiermedizin keine Berichte über das Vorkommen einer Neuropathie im Zusammenhang mit Lebererkrankungen vorliegen, wird in der Humanmedizin über periphere Neuropathien in Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen bei Leberzirrhose [58, 64, 71, 124, 142, 145, 148, 184, 269], primärer biliärer Zirrhose [124, 125, 142, 148, 269], idiopathischer portaler Fibrose [64], porto-systemischem Shunt [71], Hämochromatose [71, 148] und bei chronischen Hepatitiden [71, 124, 148, 269] berichtet. Die Berichte variieren hinsichtlich Prävalenz und Art der beobachteten Neuropathien erheblich.

Für die Prävalenz somatischer peripherer Neuropathien bei Lebererkrankungen werden in der Literatur Angaben zwischen 20 und 100% gefunden [58, 60, 64, 71, 142, 145, 148, 174, 184, 206, 228]. Die Prävalenz klinischer Neuropathien beträgt dabei 8 bis 89% [58, 60, 64, 71, 142, 145, 148, 184, 206, 228]. Elektrodiagnostische Veränderungen traten bei 14 bis 93% der Untersuchten auf [58, 60, 64, 142, 145, 148, 174, 184, 206, 228], wobei 14 bis 68% abnorme motorische Tests und 20 bis 93% abnorme sensible Tests zeigten. Bei histopathologischen Untersuchungen wurden bei 80 bis 100% der untersuchten Nerven pathologische Veränderungen gefunden [58, 64, 71, 148]. Die großen Unterschiede in der ermittelten Prävalenz in verschiedenen Studien werden auf unterschiedliche Methoden, die in den einzelnen Studien zur Feststellung einer Neuropathie verwendet wurden [60, 142], auf unterschiedliche Kriterien, die zur Definierung einer Neuropathie herangezogen wurden [60, 145] und auch auf einen unterschiedlichen Schweregrad der Lebererkrankung bei den evaluierten Patienten [60, 142, 145, 206] zurückgeführt.

Während ältere Berichte eine vorwiegend demyelinisierende Neuropathie im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen dokumentieren [58, 71, 148, 228], wird in den aktuelleren Studien eine vorwiegend axonale, meist distal betonte, sensomotorische Polyneuropathie beschrieben [60, 145, 174, 206]. Große Übereinstimmung herrscht in der Literatur darüber, dass die gefundene Neuropathie in der Regel mild ist und in den meisten Fällen sogar subklinisch bleibt [58, 60, 71, 142, 148, 184, 228].

Ist die Neuropathie klinisch apparent, werden am häufigsten eine reduzierte Sensibilität bis hin zu einem vollständigen Sensibilitätsverlust [58, 60, 64, 145, 148, 206] und eine Hypo- bis Areflexie an den Gliedmaßen festgestellt [58, 60, 64, 142, 145, 148, 206]. Dabei liegt zumeist ein distal betontes Verteilungsmuster vor [58, 60, 145, 206], was für das Vorliegen einer längenabhängigen Neuropathie spricht [60]. Besonders häufig scheint der Vibrationssinn, und damit die großkalibrigen sensiblen Fasern betroffen zu sein [58, 60, 64, 142, 148, 206]. Außerdem kommen oftmals Parästhesien [58, 60, 142, 145, 148] und eine geringgradige Muskelschwäche [60, 145, 148, 206] vor. Insgesamt scheinen aber sensible Symptome die motorischen Symptome zu überwiegen [145, 206].



Die häufigsten elektrodiagnostischen Befunde sind eine geringgradige Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit sowie eine Verkleinerung der Amplitude des sensiblen Summenaktionspotentials und des Muskelsummenaktionspotentials [174, 184]. Auch hier werden sensible Befunde häufiger erhoben und zeigen eine stärkere Ausprägung [60, 173, 184, 206, 228]. Aufgrund der reduzierten Nervenleitgeschwindigkeit wurde in einigen älteren Studien von einer demyelinisierenden Neuropathie ausgegangen [58, 142, 148, 228]. Chaudry wendet jedoch ein, dass die berichteten Leitgeschwindigkeiten in diesen Studien fast nie in jenem Bereich lagen, der für eine demyelinisierende Neuropathie charakteristisch ist, und ebenso Ausdruck eines Verlustes großkalibriger Fasern sein könnten [60].

Bei histopathologischen Untersuchungen und der Untersuchung von Nervenzupfpräparaten [58, 64, 71, 148] waren die häufigsten Befunde einzelne oder mehrere kurze interkalierende Internodien zwischen normalen Internodien, segmentale Demyelinisierung, ein Verlust myelinisierter Nervenfasern und axonale Degeneration. Zwei Autoren beschreiben außerdem eine Zunahme des endoneuralen Bindegewebes [58, 148]. Es wird übereinstimmend von einer Dominanz der demyelinisierenden Veränderungen berichtet [58, 64, 71, 148]. Chaudry [60] weist jedoch darauf hin, dass, wie Dyck et al. [89] gezeigt haben, eine nicht zufällig verteilte, sondern auf bestimmte Fasern konzentrierte („geclusterte“) Demyelinisierung als eine frühe Phase bei der axonalen Degeneration vorkommen kann.

Einige Erkrankungen, die zu einer gestörten Leberfunktion führen oder mit ihr einhergehen, können auch auf direktem Wege zu einer Neuropathie führen, wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Alkoholismus. Patienten mit Diabetes mellitus wurden in den meisten Studien von vornherein ausgeschlossen. Beim Vergleich zwischen Patientengruppen mit alkoholbedingtem und mit nicht alkoholbedingtem Leberschaden wurde zwar teilweise eine höhere Prävalenz von Nervenveränderungen bei Alkoholikern gefunden, doch konnte insgesamt keine signifikante Korrelation zwischen den Nervenveränderungen und Alkoholmissbrauch als Ursache der Lebererkrankung festgestellt werden [141, 142, 145, 148, 174, 184]. Auch in der Studie von Chaudry et al. [60] trat eine Neuropathie unabhängig von der Ursache der Lebererkrankung auf, jedoch verzeichneten sie eine starke Korrelation zwischen dem Schweregrad der Neuropathie und dem Schweregrad der Lebererkrankung nach der Child-Pugh Klassifikation. Diese Beobachtung lässt sie vermuten, dass die Lebererkrankung selbst, nicht deren Ursache von Bedeutung für die Entstehung der Neuropathie ist. Auch Perretti et al. [206] konnten einen Zusammenhang zwischen klinischen und elektrophysiologischen Veränderungen einerseits, und dem Schweregrad der Lebererkrankung nach der Child-Pugh Klassifikation andererseits, nachweisen. Im Falle der elektrophysiologischen Veränderungen ergab sich sogar eine signifikante Korrelation. Demgegenüber stehen mehrere, zumeist jedoch ältere Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Neuropathie und Schweregrad der Lebererkrankung gefunden haben. Als

Parameter für den Schweregrad der Lebererkrankung wurden SGOT, SGPT und AP [64], Galaktose-Eliminationskapazität, Serum Bilirubin, Serum Prothrombin-Proconvertin, Serum Albumin und Serum Gammaglobulin [142], Child-Pugh Klassifikation [145, 174] und SGOT, Gesamt-Bilirubin, AP, Albumin, Globulin, IgG, IgA, und IgM [148] herangezogen.

Der pathogenetische Mechanismus der hepatischen Neuropathie ist bis heute unklar. Diverse Mutmaßungen und Theorien hierzu finden sich in erster Linie in der älteren Literatur. Dayan [71] vermutete toxische Metaboliten oder einen gestörten Insulinmetabolismus als Ursache für die von ihm bereits 1967 erstmals näher beschriebene Neuropathie. Ein gestörter Insulinmetabolismus wird inzwischen jedoch von den meisten Untersuchenden, die Personen mit Diabetes mellitus oder gestörter Glukosetoleranz gesondert ausgewertet haben, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientengruppen mit oder ohne Diabetes mellitus beziehungsweise gestörter Glukosetoleranz nachweisen konnten, als Ursache der „hepatischen“ Neuropathie ausgeschlossen.

Auf Basis erhöhter Pyruvatwerte im Blut von Patienten mit verschiedenen toxischen und metabolischen Neuropathien vermutet Simpson [247] eine kausale Bedeutung der B-Vitamine Thiamin, Nikotinamid und Pantothersäure, die eine wichtige Rolle bei der Decarboxylierung von Brenztraubensäure im oxidativen Glukosestoffwechsel spielen, von dem das normale Nervengewebe zur Energiegewinnung vollständig abhängig ist [228]. Mawdsley und Mayer [172] stellten hingegen bei mehreren ihrer Patienten mit alkoholischer Neuropathie einen Leberschaden fest und schlugen vor, dass ein Mangel an  $\alpha$ -Liponsäuresynthese an der Entstehung der Neuropathie beteiligt sein könnte, da diese ebenfalls als essentielles Coenzym, zusammen mit Thiamin, bei der initialen Decarboxylierung von Ketosäuren fungiert [228].

Seneviratne und Peiris [228] fanden bei einigen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine erhöhte Resistenz peripherer Nerven gegenüber Ischämiebedingter Inaktivierung, ein Phänomen, das auch schon im Zusammenhang mit anderen Neuropathien gesehen wurde (diabetische Neuropathie beim Mensch [226], Alloxan-induzierte diabetische Neuropathie bei der Ratte [227, 229], Motoneuron-Erkrankungen [230] und urämische Neuropathie [65]). Als Erklärung für dieses Phänomen postulieren sie die Existenz einer relativ undurchlässigen periaxonalen Diffusionsbarriere im gesunden Nerv, die dazu dient, die Rate des Ionenaustausches zwischen Axon und extrazellulärer Flüssigkeit zu limitieren [229]. Unter ischämischen Bedingungen würde eine Inaktivierung des Energiesynthesemechanismus der Membran zu einem Efflux von  $K^+$ -Ionen aus dem Axon und deren periaxonaler Ansammlung führen, woraus zunächst eine Übererregbarkeit des Nervens und später ein Leitungsblock resultieren. Es wird vorgeschlagen, dass die Permeabilität dieser periaxonalen Diffusionsbarriere als unspezifische Reaktion auf eine Vielzahl toxischer und metabolischer Insulte hin zunimmt, was zu einer verzögerten

Ansammlung von periaxonalem  $K^+$  und somit zu einem verzögerten Auftreten eines Leitungsblocks führt.

Die Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit erklärt Sherlock [233] durch eine, eventuell durch die Abnahme des zellulären oxidativen Stoffwechsels bedingte, funktionelle toxische Inhibition der axonalen Membran [64].

Chopra [64] vertritt die These, dass die hepatische Neuropathie, ebenso wie die hepatische Enzephalopathie, durch eine Störung des Stickstoffstoffwechsels entsteht. Stickstoffverbindungen können dabei nicht zu Harnstoff entgiftet werden, was auf einen Leberzellschaden oder einen porto-systemischen Shunt zurückzuführen ist. Sie gelangen ihm zufolge in den systemischen Kreislauf und schädigen auf unbekanntem Wege die Schwannzellen, was in einer Demyelinisierung resultiert. Es existiert allerdings eine experimentelle Studie über portocavale Anastomosen bei der Ratte, in welcher eine Leberzellfunktionsstörung als zugrunde liegender pathophysiologischer Mechanismus für die Neuropathie bevorzugt wird [127].

Golding [110] schließlich schlägt, unter anderem basierend auf der Besserung der Neuropathie nach Prednison-Therapie, eine autoimmune Genese vor.

Zusätzlich zur Beeinträchtigung somatischer Nerven gibt es bei chronischen Lebererkrankungen zahlreiche Berichte über das Vorkommen einer autonomen Neuropathie [12, 60, 124, 173, 174, 269]. Ihre Prävalenz wird in der Literatur mit 48 bis 80% angegeben [12, 60, 124, 174, 269].

Das Auftreten einer autonomen Neuropathie war bei McDougall et al. [174] signifikant mit dem Vorkommen einer peripheren somatischen Neuropathie assoziiert, was sie einen gemeinsamen Schädigungsmechanismus vermuten lässt. Auch Chaudry et al. [60] haben gezeigt, dass 48% ihrer Patienten mit peripherer somatischer Neuropathie gleichzeitig eine autonome Neuropathie hatten und 90% der Patienten mit autonomer Neuropathie auch eine periphere somatische Neuropathie aufwiesen.

Über einen Zusammenhang der autonomen Neuropathie mit dem Schweregrad der Lebererkrankung herrscht Uneinigkeit. Während einige Studien eine Korrelation zwischen Neuropathie und Schweregrad der Lebererkrankung feststellten [12, 60, 124], konnten andere einen solchen Zusammenhang nicht nachvollziehen [174, 269]. Die Ursache der Lebererkrankung scheint dabei, wie auch bei der peripheren somatischen Neuropathie, keinen Einfluss auf das Auftreten einer autonomen Neuropathie zu haben [60, 124].

Sehr einheitlich wird in der Literatur dagegen von einer höheren Prävalenz parasymphischer als sympathischer Störungen berichtet [12, 60, 124, 174, 269]. Das Muster autonomer Veränderungen, mit einer Dominanz kardiovagaler Dysfunktionen über adrenerge, deutet nach Ansicht von McDougall et al. [174] auf das Vorliegen eines

längenabhängigen axonalen Prozesses hin und spricht ihnen zufolge für die ätiologische Rolle eines metabolischen Toxins.

Kausalgenetisch schlagen Thuluvath et al. [269] vor, dass es denkbar wäre, dass ein gestörter Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel einen Einfluss auf die Funktion autonomer Nerven hat. Alternativ könnte die Neuropathie Folge einer Immunglobulin- oder Immunkomplexablagerung sein, da bei allen Formen chronischer Lebererkrankungen veränderte Werte zirkulierender Immunglobuline gefunden werden [275]. Unterstützung erfährt diese Theorie durch Untersuchungen von Knill-Jones et al. [148], die bei ihren Patienten mit Neuropathie deutlich höhere IgA- und sogar statistisch signifikant erhöhte IgM-Werte fanden. Allerdings muss hier die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass dieser Befund auf einen Zusammenhang der Neuropathie mit einem aktiven Status der Zirrhose hinweist. Dabei ist ein direkter Zusammenhang zwischen veränderten Immunglobulinwerten und Neuropathie trotzdem nicht auszuschließen, wie Neuropathien im Zusammenhang mit Paraproteinämien und Myelomen verdeutlichen.

McDougall et al. [174] haben gezeigt, dass eine Besserung der somatischen und/oder autonomen Neuropathie nach einer Lebertransplantation stattfinden kann, insbesondere dann, wenn eine vollständige Wiederherstellung der Leberfunktion erreicht wird. Eine persistierende autonome Dysfunktion ging bei ihren Patienten stets mit einer gestörten Funktion des Organtransplantates einher, wohingegen keiner der Patienten mit normaler Transplantatfunktion eine persistierende autonome Dysfunktion zeigte.

Es mehren sich Berichte über das Auftreten eigenständiger Neuropathieformen im Zusammenhang mit bestimmten Lebererkrankungen. Hierzu gehören eine axonale Neuropathie und ein Guillain-Barré-Syndrom bei Hepatitis B und C, die mit einer Ablagerung virusantigenhaltiger Immunkomplexe um endoneurale Gefäße und im Endoneurium und/oder mit einer Vaskulitis der Vasa nervorum einhergehen [8, 17, 135, 164, 200, 276, 277]. Außerdem wurden zwei verschiedene Typen einer rein sensiblen Neuropathie bei primärer biliärer Zirrhose beschrieben [59, 133, 266].

## **5.2 Endokrine Neuropathien**

### **5.2.1 Die diabetische Neuropathie**

Diabetes mellitus ist eine metabolische Erkrankung, die mit einer gestörten Kohlenhydratnutzung und einem erhöhten Lipid- und Proteinverbrauch einhergeht [37]. Diabetes mellitus kann mit Erkrankungen des ZNS und des PNS assoziiert sein [37]. Es

werden sporadische Fälle diabetischer Neuropathien bei Hunden und Katzen berichtet [41, 139, 143, 158, 179, 183, 267, 298].

Bei diabetischen Hunden kann die Neuropathie subklinisch sein, oder die Manifestation kann von schleichender bis zu akuter progressiver Paraparese mit propriozeptiven Defiziten, reduzierten spinalen Reflexen und Muskelatrophie reichen [35]. Anzeichen einer klinischen Neuropathie wurden in einer Studie an 20 diabetischen Hunden bei 30% festgestellt. Bei Katzen umfasst das klinische Bild eine charakteristische Hinterhandschwäche mit plantigrader Fußung, reduzierten Patellarreflexen, Muskelschwund und propriozeptiven Defiziten [158]. Lumbosakrale Hyperästhesien sind bei betroffenen Hunden und Katzen festgestellt worden [139, 143, 158].

Elektrodiagnostische Untersuchungen ergaben Anzeichen pathologischer Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen, positiven scharfen Wellen und Faszikulationspotentialen in Muskeln sowie reduzierte motorische und sensible Nervenleitgeschwindigkeiten und reduzierte Amplituden evozierter Muskelsummenaktionspotentiale (MSAPs) [37]. Temporale Dispersion und/oder reduzierte Amplituden von MSAPs, die durch Stimulation an der Hüfte erzeugt wurden, im Vergleich zu Potentialen, die durch Stimulation auf Höhe des Sprunggelenks hervorgerufen wurden [139, 254], sprechen für das Vorliegen eines Leitungsblocks [37]. In einer retrospektiven Studie an spontan diabetischen Katzen gingen elektroneurographische Veränderungen im Sinne einer sensomotorischen Neuropathie nur bei den am stärksten betroffenen Tieren mit deutlichen EMG-Veränderungen einher [181].

Pathologische Veränderungen bei diabetischen Hunden und Katzen reichen von aktiver axonaler Degeneration bis zu De- und Remyelinisierungen und axonaler Regeneration, zusammen mit neurogener Muskelatrophie [38, 41, 143, 158]. In manchen Fällen war beim Hund eine axonale Degeneration der dominierende Befund [5, 143]. Im Gegensatz dazu wurde bei spontan diabetischen Katzen das Dominieren von Schwanzzellschäden beschrieben. Diese umfassten Demyelinisierungen und Myelindefekte, wie Myelinscheidenaufblätterung und „Ballooning“. Axonale Degenerationen wurden nur bei den am schwersten betroffenen Tieren gefunden [181, 182]. Bei einer bioptisch-elektronenmikroskopischen Studie bei diabetischen Hunden und Katzen waren die Hauptveränderungen axonale Atrophien myelinisierter und unmyelinisierter Fasern, Demyelinisierungen und intraaxonale Glykogenakkumulation [69].

In einer Studie an diabetischen Hunden ohne Anzeichen einer klinischen Neuropathie waren in Nervenzupfpräparaten die vorherrschenden Veränderungen Remyelinisierung und axonale Regeneration. Weniger häufig waren Demyelinisierungsvorgänge und axonale Degeneration zu sehen [41]. Auch Semidünnschnitte zeigten Anzeichen von Regeneration und Remyelinisierung. Frühe „Onion bulb“-Formationen als Anzeichen wiederholter De-/Remyelinisierungsvorgänge waren ultrastrukturell sichtbar. Morphometrische Analysen

ergaben, dass diese Veränderungen in großkalibrigen Fasern distaler plantarer Nerven vorkamen, aber nicht in weiter proximalen Tibialnerven. Die Ergebnisse dieser Studie und die elektrodiagnostische Untersuchung dieser Hunde [254] sprechen dafür, dass einige Formen von diabetischen Neuropathien bei Hunden eine distale Polyneuropathie widerspiegeln, die motorische und sensible Nerven betrifft [37].

Trotz einer vorsichtigen Prognose gibt es Berichte, dass eine adäquate und langfristige Diät und Kontrolle der Hyperglykämie durch Insulingabe zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Neuropathie führen können [143, 185].

In der Humanmedizin wird, ausgehend von einer umfassenden Sammlung epidemiologischer Studien, angenommen, dass bei diabetischen Patienten die Prävalenz der diabetischen Neuropathie zwischen 20% und 30% beträgt [231]. Die jährliche Inzidenz beträgt ungefähr 2% [73]. Der primäre Risikofaktor für eine diabetische Neuropathie ist die Hyperglykämie [231].

Beim Menschen kommen diverse Formen peripherer Neuropathien im Zusammenhang mit Diabetes vor. Dazu gehören als diffuse Erkrankungen 1) die distale, symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie, 2) die autonome Neuropathie (sudomotorisch, kardiovaskulär, gastrointestinal, urogenital) und 3) die symmetrische, proximale, die Beine betreffende, motorische Neuropathie. Als fokale Formen kommen kraniale Neuropathien, Radikulo-/Plexopathien, Einklemmungsneuropathien und asymmetrische, die Beine betreffende, motorische Neuropathien vor [118].

Die distale, symmetrische, sensomotorische Polyneuropathie ist bei weitem am häufigsten [118]. Ihr Handschuh- und Strumpf-artiges Verteilungsmuster von Parästhesien und Taubheit, der proximodistale Gradient elektrodiagnostischer Veränderungen und die vorwiegend axonale Pathologie passen zum Bild einer Dying-back Neuropathie [178].

Während axonale Degeneration die dominierende Pathologie bei dieser Neuropathieform zu sein scheint, bleibt es zu klären, ob die ebenfalls regelmäßig vorkommenden Myelinscheidenveränderungen sekundär zu einer Axonopathie entstehen oder von einer primären Schwannopathie herrühren [178].

Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems kann zu verschiedenen dysautonomen Symptomen wie veränderter Blasenfunktion, sexueller Dysfunktion, Gastroparese, orthostatischer Hypotension, einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität und diabetischem Durchfall führen [118]. Diabetische Patienten mit einer autonomen Neuropathie haben eine besonders hohe Mortalitätsrate. 56% sterben innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Diagnosestellung [97, 98, 269].

Beim Versuchsnager ist der akute Beginn von Diabetes mit einem abrupten Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit um etwa 20% und einer Erniedrigung der Amplitude evozierter Potentiale verbunden, worauf nach ca. 4 Monaten ein weiterer progressiver Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit folgt [240]. Korrelierend mit dem frühen Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit [240] wurden morphometrisch feststellbare nodale Schwellungen gesehen [117, 239], welche mit einer intraaxonalen Natriumakkumulation einhergehen, die Folge einer verstärkten Inaktivierung von Natriumkanälen und eines frühen  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ -Defektes ist [45, 239].

Als „Axogliale Dysjunktion“ wird eine prominente strukturelle Veränderung myelinisierter Nervenfasern bezeichnet, die bei Typ I Diabetes, jedoch nicht oder kaum bei Typ II Diabetes bei Mensch und Versuchsnagern vorkommt [240, 241, 245]. Sie betrifft vor allem großkalibrige Fasern und koinzidiert mit dem späten progressiven Abfall der Nervenleitgeschwindigkeit [242]. Es handelt sich hierbei um eine Ablösung der terminalen Myelin loops vom Axon, welche normalerweise im paranodalen Bereich am Axolemma angeheftet sind. Diese Axon-Schwanzzell Kontakte stellen die paranodale Ionenkanalbarriere dar [240]. Eine progressive Disruption dieses paranodalen Apparates geht mit einer reduzierten nodalen Natriumpermeabilität einher, die vermutlich von einer Umverteilung der nodalen Natriumkanäle hin zum internodalen, sonst spärlich mit Natriumkanälen versehenen Axolemma herrührt [61]. Interessanterweise ist dieser paranodale strukturelle Defekt mit einer gleichartigen Redistribution von Schwanzzell- und axonalen Glukosetransportern assoziiert [168].

Erste Studien zu molekularen Grundlagen der paranodalen Veränderungen haben Imbalancen in der Expression zahlreicher Zelladhäsionsmoleküle, von Polysialinsäure und E-Cadherin ergeben [177]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass die progressiven, paranodalen und nodalen, strukturellen Veränderungen mit einer progressiven Abnahme der Expression wichtiger paranodaler und nodaler Proteine (Contactin, Rezeptor Protein Tyrosin Phosphatase  $\beta$ , Natriumkanal  $\beta_1$ -Untereinheit, paranodales Caspr und nodales Ankyrin<sub>G</sub>) korrelieren, welche durch die Gabe von C-Peptid verhindert werden kann. Außerdem zeigten in vitro Untersuchungen, dass die posttranslationale Modifikation von nodalem Ankyrin<sub>G</sub> und paranodalem Caspr, welche für Protein-Protein Interaktionen notwendig sind, nur in der Anwesenheit von Insulin und C-Peptid optimal war [246].

Ein weiteres pathologisches Merkmal diabetischer Nerven ist die Hyalinisierung endoneuraler Mikrogefäße, die häufig mit einer Reduplikation und Verdickung mikrovaskulärer Basalmembranen einhergeht. Auch das Perineurium kann verdickte Basalmembranen aufweisen [30, 146]. Aktuellere Studien haben signifikante Veränderungen des Perineuriums auch beim spontan diabetischen Hund festgestellt [107]. Die Basalmembranfläche endoneuraler Kapillaren ist bei Hunden mit experimentell induziertem

Diabetes (Alloxan/Streptozotocin), ähnlich wie beim Menschen, signifikant erhöht [287]. Auch bei der Katze ist eine Reduplikation der Basalmembran endoneuraler Blutgefäße und eine Verdickung perineuraler Basalmembranen beschrieben worden [181].

Das gegenwärtige Verständnis der Pathophysiologie diabetischer Neuropathien ist kompliziert und unvollständig. Man geht davon aus, dass sie durch eine Vielzahl sich gegenseitig beeinflussender und aufrechterhaltender Faktoren verursacht wird (siehe Abb. 2), und dass der Einfluss der einzelnen Faktoren im Verlauf der Krankheit wahrscheinlich variiert [257]. Außerdem scheint es, dass die pathogenetischen Komponenten bei Typ I und Typ II Diabetes variieren oder verschieden sind [257].

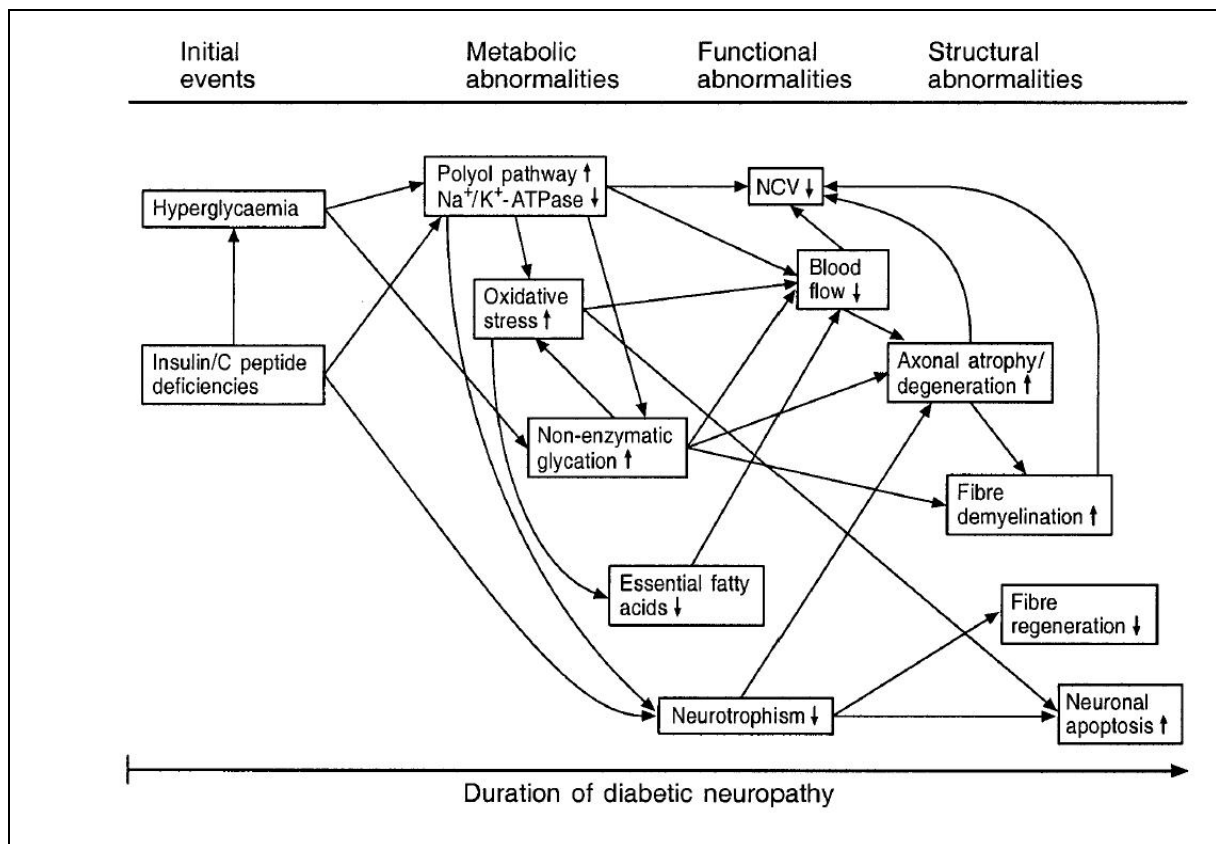


Abb. 2: Metabolische, funktionelle und strukturelle Veränderungen bei Diabetes mellitus und ihr Auftreten in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung [244]

Die aktuellen Schwerpunkte der Forschung liegen auf oxidativem Stress, den so genannten Endprodukten fortgeschrittener Glykierung (advanced glycation end products, AGEs), Proteinkinase C (PKC) und dem Polyolweg [81]. Auch mitochondrialen Dysfunktionen mit Superoxidüberproduktion [49, 80, 201], Apoptoseaktivierung [252, 303] und Depolarisierung der inneren Mitochondrienmembran [102] wird vermehrt Beachtung geschenkt. Weitere Mechanismen, denen eine Beteiligung an der Pathogenese diabetischer Neuropathien zugeschrieben wird, sind vaskuläre Schäden bzw. Dysfunktionen [53], ein gestörter Lipidmetabolismus [257], ein veränderter Neurotrophismus [102, 136, 238, 244], eine



gestörte Kalziumhomöostase [23], veränderte Expression und durch Stress-aktivierte Proteinkinasen medierte Phosphorylierung von Neurofilamenten [104], Akkumulation von Neurofilamentuntereinheiten im proximalen Axon [221] und ein gestörter Stickstoffmonoxid-Metabolismus [74, 255]. Entzündungszellinfiltrate in Nerven diabetischer Menschen (besonders jener mit diabetischer autonomer Neuropathie) weisen auch auf entzündliche oder immunologische Vorgänge hin [265].

### Mikrovaskuläres System

Die diabetesbedingte Pathologie von PNS und mikrovaskulärem System sind, aufgrund ihrer physiologischen Abhängigkeit voneinander, untrennbar miteinander verbunden. Der Schlüssel zur Pathogenese mikrovaskulärer Komplikationen und peripherer Neuropathien ist die Tatsache, dass weder Gefäß- noch Nervengewebe Insulin zur Glukoseaufnahme benötigen. Deshalb führt eine Hyperglykämie in beiden zu einer erhöhten intrazellulären Glukosekonzentration, die sekundäre Pathologien nach sich zieht, welche vermutlich in vaskulärem und Nervengewebe ähnlich sind [81].

Die vielleicht erste pathologische Veränderung in den Mikrogefäßen ist eine vermehrte Vasokonstriktion [53]. Im weiteren Verlauf korreliert eine neuronale Dysfunktion eng mit dem Entstehen morphologischer Veränderungen, wie kapillären Basalmembranverdickungen oder endothelialer Hyperplasie, die zu einer reduzierten Sauerstoffspannung und Hypoxie im Nervengewebe beitragen [47, 108, 272]. Hämodynamische Abnormalitäten, Hypoperfusion und neuronale Ischämie sind bekannte Charakteristika der diabetischen Neuropathie [53, 232].

### Oxidativer Stress

Oxidativer Stress resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen der Bildung und der Neutralisierung reaktiver Sauerstoffspezies [204]. Hierzu gehören stark reaktive Hydroxylradikale, Superoxidanionen, Peroxylradikale, Singulett-Sauerstoff, Peroxynitrit und Wasserstoffperoxid [204]. Diabetes steigert die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Quellen dieser reaktiven Sauerstoffspezies können unter anderem die Übergangsmetall-katalysierte Autoxidation von Glukose und seinen Metaboliten [53, 299], der Glykierungsprozess [53], eine erhöhte Aldosereduktase-Aktivität [204], die Lipidoxidation [53], die mitochondriale Elektronentransportkette [49] und das NAD(P)H-Oxidase System [53] sein. Auch „Carbonyl-Stress“ (erhöhte Konzentration reaktiver Carbonyle durch vermehrte Bildung oder gestörte Detoxifizierung) wird eine mögliche Rolle in der Auslösung von oxidativem Stress zugeschrieben [14].

Die möglichen Auswirkungen von oxidativem Stress umfassen eine Akkumulation von Lipidperoxidationsprodukten [204], eine Beeinträchtigung antioxidativer Schutzmechanismen

[204], eine Störung der Versorgung mit neurotrophen Stoffen (z.B. Mangel an NGF) [204], eine Bildung von Glykoxydations- und Lipoxydationsverbindungen [14] und eine Aktivierung dreier Subklassen von mitogenaktivierten Proteinkinasen [204].

Lipidperoxide können einen oxidativen Schaden der Myelinscheide bewirken [74], wohingegen eine Beeinträchtigung antioxidativer Schutzmechanismen zu einer weiteren Verstärkung des oxidativen Stresses führen kann [53]. Es können sowohl nicht-enzymatische Antioxidantien (Mangel an reduziertem Glutathion, Ascorbat oder Taurin; Anstieg des Verhältnisses von oxidiertem zu reduziertem Glutathion und von Dehydroascorbat zu Ascorbat) als auch antioxidative Enzyme (Herabregulierung der Superoxiddismutase; gestörte Katalaseaktivität; gestörte Quinonreduktaseaktivität) betroffen sein [204]. Glykoxydations- und Lipoxydationsprodukte repräsentieren eine große und diverse Gruppe potentiell schädlicher Verbindungen [81], während mitogenaktivierte Proteinkinasen als bedeutend für die Entstehung diabetischer Komplikationen gelten und mit Axonopathien und neuropathischen Schmerzen in Zusammenhang gebracht werden [204].

Darüber hinaus kann oxidativer Stress zahlreiche Signaltransduktionswege, wie die Arachidonsäurekaskade, und Phosphoinositide beeinflussen [204]. Superoxidanionen sind in der Lage schwere Gewebeschädigungen hervorzurufen und können durch die Induzierung einer de novo-Synthese von Diacylglycerin (DAG) an der Aktivierung von Proteinkinase C (PKC) beteiligt sein [201].

Hydroxyl- und Superoxidanionen sowie Peroxynitrit-induzierte DNA-Einzelstrangbrüche aktivieren eine Poly(ADP-ribosyl)ierung, die zu einer NAD<sup>+</sup>-Erschöpfung und einem Versagen der Energieversorgung führt, die Genexpression beeinflusst und einen essentiellen Schritt im Ablauf der Apoptose darstellt [204].

Schließlich wurde oxidativer Stress mit der Atrophie myelinisierter Nervenfasern und anderen morphologischen Veränderungen bei fortgeschrittener diabetischer Neuropathie in Verbindung gebracht [217].

Trotz vorhandener Beweise für das Auftreten von oxidativem Stress [14, 49] ist dessen Bedeutung in der Pathologie der diabetischen Neuropathie aufgrund von Lücken in der Grundlagenforschung und enttäuschender klinischer Versuche unklar [14, 81, 232].

#### Advanced glycation end products (AGEs)

Glukose und andere reduzierende Zucker (z.B. Glukose-6-phosphat, Fruktose) können auf nicht-enzymatischem Wege im Zuge der Maillard Reaktion kovalente Bindungen mit freien Aminogruppen von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren eingehen und, als frühe reversible Zwischenprodukte, Schiffische Basen und Amadori Produkte bilden, woraus durch weitere Umbauvorgänge AGEs entstehen [21, 248]. Dieser Vorgang wird auch nicht-enzymatische Glykierung genannt, wobei die Bildung von Schiffischen Basen und Amadori Produkten als

frühe Glykierung und die Bildung von AGEs als fortgeschrittene Glykierung bezeichnet wird. Die AGE-Bildung kann mit einer irreversiblen Quervernetzung von Proteinen einhergehen [14]. Sie ist sowohl mit dem normalen Alterungsprozess als auch mit verschiedenen pathologischen Situationen (z.B. Alzheimer, rheumatoide Arthritis) in Zusammenhang gebracht worden [50, 63, 163]. Der Glykierungsprozess ist insbesondere in frühen Stadien der Maillard Reaktion konzentrationsabhängig und somit bei Diabetes erhöht [248].

Die fortgeschrittene Glykierung entwickelt sich im Lauf mehrerer Wochen [248] und betrifft in erster Linie langlebige Proteine, doch können auch kurzlebigere Proteine sowie Lipide und Nukleinsäuren betroffen sein [285].

Die Bildung von AGEs ist auch durch Modifikation von Proteinen mit reaktiven Carbonylen (z.B. den  $\alpha$ -Oxoaldehyden 3-Deoxyglukoson, Glyoxal, Methylglyoxal) möglich [268, 286]. Die „Carbonyl-Stress“-Theorie unterstreicht die Rolle reaktiver Carbonylverbindungen unterschiedlichen Ursprungs in der Induktion pathologischer Proteinmodifikationen [14, 286]. Die Carbonylbildung umfasst dabei sowohl oxidative als auch nicht-oxidative Wege [248, 286]. Reaktive Carbonyle können aus sämtlichen Zwischenprodukten der Maillard Reaktion entstehen [268]. Außerdem können diese AGE-Vorläufer bei einer Vielzahl metabolischer Reaktionen gebildet werden, beispielsweise aus Triosephosphaten [121, 244], Fruktose-3-Phosphat [121, 244], durch Autoxidation von Glukose und anderen Kohlenhydraten [180, 292, 300], Oxidation von Aminosäuren [180] und durch Lipidperoxidation [106, 180].

Es wird heutzutage davon ausgegangen, dass es zahlreiche oxidative und nicht-oxidative Wege und zahlreiche Quellen für die Bildung von AGEs gibt [14], zu denen unter anderem reduzierende Zucker, Schiffsche Basen, Amadoriprodukte, Zwischenprodukte von Glykolyse und Polyolweg, Hydroxy-Aminosäuren und Ascorbinsäure gehören [121, 180, 268, 300] (siehe Abb. 3).

Die schädigende Wirkung von AGEs wird auf 3 Hauptmechanismen zurückgeführt: (1) Durch AGEs modifizierte, intrazelluläre Proteine haben eine veränderte Funktion. (2) AGE-modifizierte, extrazelluläre Matrixkomponenten interagieren abnormal mit anderen Matrixkomponenten und mit den Rezeptoren für Matrixproteine (Integrine) auf Zellen. (3) AGE-modifizierte Proteine binden an AGE-Rezeptoren auf verschiedenen Zellen und induzieren eine Rezeptor-vermittelte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Es kommt zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, was zu Veränderungen in der Genexpression mit möglichen pathologischen Folgen führt [49].

Es ist gezeigt worden, dass der Glykierungsprozess in peripheren Nerven von diabetischen Menschen und Tieren gesteigert ist [282, 283]. Studien an diabetischen Ratten haben ergeben, dass Myelinkomponenten wie Protein Null ( $P_0$ ), basisches Myelin-Protein und Proteolipid-Protein Ziele der nichtenzymatischen Glykierung sein können [283, 290]. Es wird

vermutet, dass das AGE-modifizierte Myelin peripherer Nerven von Makrophagen mittels AGE-spezifischer Rezeptoren erkannt und beseitigt wird [284]. Solche Interaktionen zwischen peripherem Myelin und Makrophagen könnte durch die Verdauung von Myelinproteinen zu einer segmentalen Demyelinisierung beitragen.

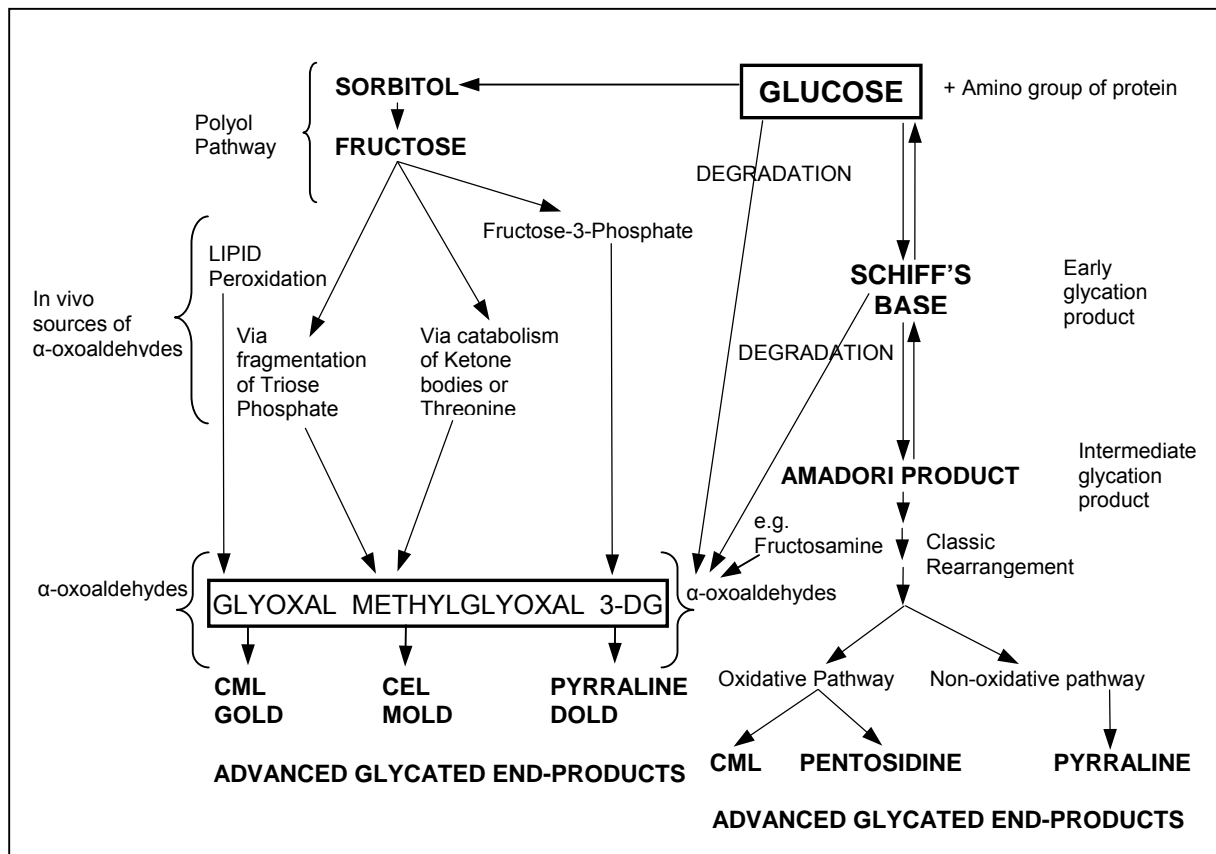


Abb. 3: Mögliche Wege der AGE-Bildung unter Mitbeteiligung von Glukose und seiner Metabolite (modifiziert nach [248]); 3-DG = 3-deoxyglucosone, CML = N-ε-(carboxymethyl)lysine, CEL = N-ε-(carboxyethyl)lysine, DOLD = 3-deoxyglucosone-lysine-dimer, MOLD = methylglyoxal-lysine-dimer, GOLD = glyoxal-lysine-dimer

Einige axonale Zytoskelettproteine wie Tubulin, Neurofilamente und Aktin werden ebenfalls glykiert [68, 216, 297]. Ihre Modifikation durch Glykierung verursacht Veränderungen der axonalen Struktur, einen verlangsamten axonalen Transport, axonale Atrophie und Degeneration [244]. Laminin, ein Hauptbestandteil der Schwannzellbasalmembran, fungiert als Promotor und Leitschiene für regenerierende Nervenfasern. Glykiertes Laminin verliert seine Fähigkeit die Regeneration von Nervenfasern zu fördern, was vermutlich zur reduzierten Nervenfasernregeneration bei Diabetes beiträgt [99]. Eine Glykierung von Wachstumsfaktoren (z.B. NGF) kann zu deren Funktionsverlust führen. Schließlich könnten AGEs in den Vasa nervorum zu einer Gefäßwandverdickung, Okklusion und damit Ischämie führen [21].

### Der Polyolweg

Der Polyolweg ist in erster Linie ein alternativer kataboler Stoffwechselweg, der durch erhöhte intrazelluläre Glukosewerte aktiviert und gespeist wird [49, 203]. Die erste Redoxreaktion des Polyolwegs verbindet die Reduktion von Glukose durch das Enzym Aldosereduktase mit der Oxidation von NADPH zu NADP<sup>+</sup> und führt zur Entstehung von Sorbitol. Sorbitol wird durch die Sorbitoldehydrogenase weiter zu Fruktose oxidiert, was mit der Reduktion von NAD<sup>+</sup> zu NADH verknüpft ist [81]. Früher nahm man an, dass die Akkumulation von Sorbitol zu osmotischem Stress führt und Neurone schädigt, aber es herrscht mittlerweile Einigkeit darüber, dass die Sorbitolkonzentrationen in Nerven und vaskulärem Gewebe von diabetischen Patienten irrelevant sind [49, 203, 232]. Die gegenwärtige Hypothese hält eine hohe Flussrate von Glukose durch den Polyolweg für pathogen, in erster Linie indem sie den Verbrauch an Cofaktoren – NADPH und NAD<sup>+</sup> - erhöht. Da die Reduktion und Regeneration von Glutathion NADPH erfordert, könnte ein Mangel an NADPH zu einer Erschöpfung an Glutathion führen und dies wiederum zu oxidativem Stress und der Akkumulation toxischer Substanzen beitragen [203]. Ein Ungleichgewicht im NADH:NAD<sup>+</sup> Verhältnis könnte die Aktivität des Glykolyseenzym Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) hemmen und die Konzentrationen von Triosephosphaten erhöhen. Erhöhte Triosephosphatkonzentrationen könnten wiederum die Bildung von Methylglyoxal, einem AGE-Vorläufer, und von Diacylglycerin, welches PKC aktiviert, steigern [49].

In einer Studie an diabetischen Katzen konnte eine erhöhte Aktivität des Polyolwegs im Sinne eines deutlichen Anstiegs von Fruktose im Nerv ohne nennenswerte Akkumulation von Sorbitol nachgewiesen werden [181].

Aldosereduktase-Inhibitoren konnten in Tierversuchen effektiv die Entstehung einer diabetischen Neuropathie verhindern [95]. Der positive Effekt von Aldosereduktase-Inhibitoren bei diabetischen Neuropathien konnte beim Menschen in einer multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie bestätigt werden [116].

### Proteinkinase C

Eine Aktivierung von PKC in den Blutgefäßen von Retina, Niere und Nerven kann vaskuläre Schäden bzw. Dysfunktionen verursachen, die eine erhöhte Permeabilität [186], eine Dysregulation von endotheliale Stickstoffmonoxid [25, 161], eine gesteigerte Leukozytenadhäsion [202] und Veränderungen der Hämodynamik [234] umfassen. Eine Aktivierung von PKC kann auch an der Induktion der Wachstumsfaktorexpression von VEGF [296] und TGF- $\beta$  [153]), sowie der Signalübermittlung von VEGF [3] und Endothelin-1 [222] beteiligt sein. Zusätzlich kann eine PKC-Aktivierung andere Signalübermittlungswege beeinflussen, beispielsweise jene, die MAP-Kinasen oder NF- $\kappa$ B verwenden [273].

Es häufen sich Hinweise, dass PKC eine entscheidende Rolle bei der Pathologie der diabetischen Neuropathie spielt. Die PKC umfasst eine Superfamilie von 12 Isoenzymen, die die Transduktion intrazellulärer Signale gewährleisten und von denen viele durch Phosphorylierung und nachfolgende Bindung an den Second messenger Diacylglycerin aktiviert werden [94, 232]. In Aorta, Retina und Niere wurden erhöhte Diacylglycerin- und PKC-Werte mit erhöhten intrazellulären Glukosewerten in Verbindung gebracht [94, 232].

Die erhöhte intrazelluläre Diacylglycerinmenge bei Hyperglykämie scheint in erster Linie von einer erhöhten de novo-Synthese aus dem Glykolysezwischenprodukt Dihydroxyacetonphosphat herzurühren [49]. Es wird postuliert, dass eine exzessive mitochondriale Superoxidproduktion, die eine partielle Hemmung des glykolytischen Enzyms GAPDH bedingt, zu einer Akkumulation von Dihydroxyacetonphosphat und dessen metabolischer „Umleitung“ in die Synthese von DAG führt [49]. Auch eine indirekte Aktivierung von PKC durch die Aktivierung von AGE-Rezeptoren oder durch eine erhöhte Aktivität des Polyolwegs scheint, vermutlich über eine Zunahme reaktiver Sauerstoffspezies möglich [49].

Erstaunlicherweise scheinen die Konzentrationen von Diacylglycerin und PKC im Nerven unter diabetischen Bedingungen lange Zeit unverändert oder sogar erniedrigt zu sein [94]. Andererseits haben Studien gezeigt, dass PKC-Inhibitoren die Aktivität der nervalen  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase verbessern können, welche bei Diabetes gehemmt ist [94]. Noch eindrücklicher konnte gezeigt werden, dass  $\beta_1$ - und  $\beta_2$ -spezifische PKC-Inhibitoren im Tierversuch die Reduktion des neuronalen Blutflusses und die Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit verhindern [81]. PKC, insbesondere  $\text{PKC}\beta$ , ist mit der Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase in Verbindung gebracht worden. Da gezeigt wurde, dass zytosolische NAD(P)H-Oxidase bei einem Mangel an NGF sowohl zu oxidativem Stress als auch zur Apoptose in sympathischen Neuronen beitragen kann, und da diabetische Nerven durch eine reduzierte Verfügbarkeit von NGF sowie eine reduzierte NGF-Rezeptorfunktion gekennzeichnet sind, könnte eine PKC-Aktivierung zu einer Schädigung oder zur Apoptose diabetischer Nerven führen [94].

#### Mitochondriale Superoxidüberproduktion

Wenn die elektrochemische Potentialdifferenz, die durch den Protonengradienten über der inneren Mitochondrienmembran generiert wird, hoch ist, ist die Lebenszeit Superoxid produzierender Elektronen transportierender Zwischenprodukte wie Ubisemiquinon verlängert [49]. Es scheint einen Schwellenwert zu geben, oberhalb dessen die Superoxidproduktion deutlich ansteigt [152]. Eine Hyperglykämie kann infolge einer Überproduktion von Elektronendonoren durch den Zitratzyklus den Protonengradient über diese Schwelle erhöhen [79]. Dies führt zu einer deutlichen Zunahme der

Superoxidproduktion, was bei Endothelzellen gezeigt wurde [49]. Eine Hemmung der mitochondrialen Superoxidproduktion verhindert nach einer Studie von Brownlee [49] den erhöhten Flux durch den Polyolweg, die erhöhte intrazelluläre AGE-Bildung, die erhöhte PKC-Aktivierung und die erhöhte Aktivität des „Hexosamine pathways“ in Endothelzellen. Da die Überproduktion von mitochondrialem Superoxid eine bis zu 66%ige Abnahme der GAPDH-Aktivität bewirken kann [80], könnte dies stromaufwärts zu einer Akkumulation von Glykolysemetaboliten, einschließlich Glukose, und zu deren metabolischer Umleitung in den Polyolweg, den „Hexosamine pathway“ (s.u.), zur DAG-Synthese mit nachfolgender PKC-Aktivierung (s.o.) und zur Bildung von Methylglyoxal, dem wichtigsten intrazellulären AGE-Vorläufer führen [49] (siehe Abb. 4).

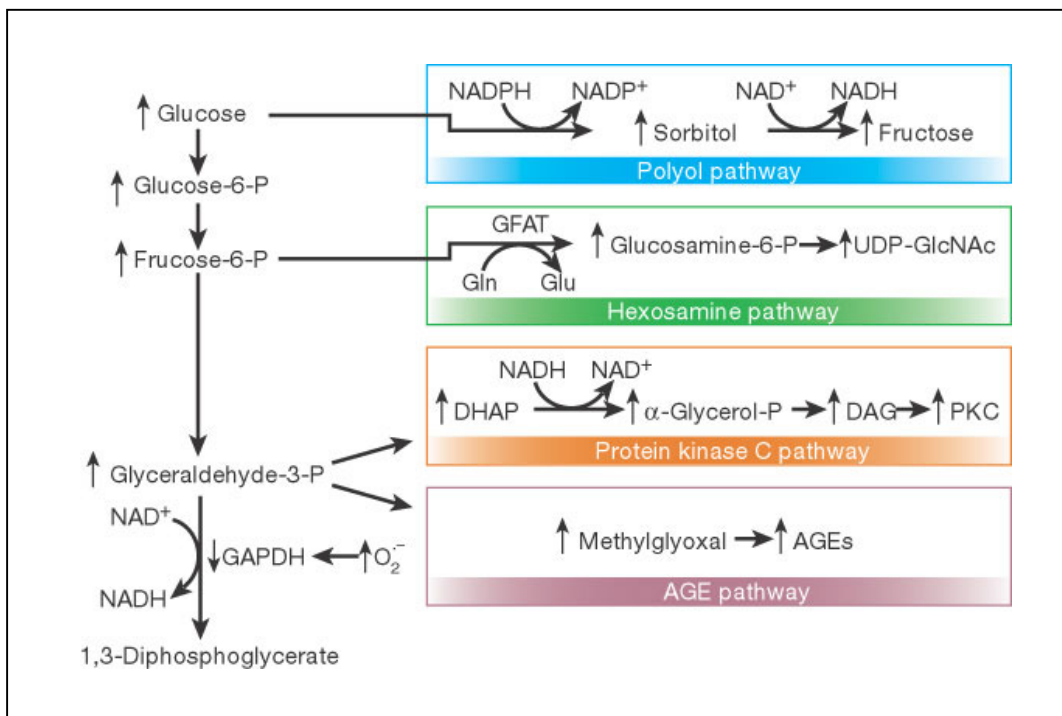


Abb. 4: Mögliche Mechanismen, durch die eine Hyperglykämie-induzierte mitochondriale Superoxidüberproduktion andere, an der Pathophysiologie diabetischer Komplikationen beteiligte Stoffwechselwege aktivieren könnte. GFAT = Glutamin:Fruktose-6-phosphat Amidotransferase, UDP-GlcNAc = UDP-N-Acetylglukosamin [49]

### Der „Hexosamine pathway“

In dem in der englischen Literatur „hexosamine pathway“ genannten Stoffwechselweg erfolgt die Synthese von UDP-N-Acetylglukosamin aus Fruktose-6-Phosphat. Eine erhöhte Aktivität des Hexosamine pathway führt zu einer gesteigerten Modifikation von Proteinen mit O-glykosidisch gebundenem N-Acetylglukosamin, was sowohl eine veränderte Genexpression, vermutlich durch Modifikation von Transkriptionsfaktoren (z.B. Sp1), als auch eine veränderte Proteinfunktion nach sich ziehen kann [49].

### Abnormaler Lipidmetabolismus

Die Synthese vasoaktiver Prostanoiden ist bei Diabetes beeinträchtigt [52, 129]. Man nimmt an, dass dies die Konsequenz einer gestörten Desaturierung im  $\Delta$ -6-Schritt ihrer Synthese mit einem nachfolgenden Mangel an essentiellen  $\omega$ -6-Fettsäuren ist. Die Folgen sind reduzierte Plasma- und Gewebekonzentrationen von  $\gamma$ -Linolensäure und Arachidonsäure und deren Metabolite, wie vasodilatatorische und antiaggregatorische Prostaglandine [52]. Dies führt zu einem erhöhten Gefäßtonus und einem reduzierten endoneuralen Blutfluss [244].

Auch die Plasma- und Gewebekonzentrationen von L-Carnitin, welches wichtig für den Fettsäurestoffwechsel ist, sind bei Diabetes reduziert [132, 256]. Die Gabe von Acetyl-L-Carnitin führt bei diabetischen Ratten zu einer verbesserten Nervenregeneration und verhindert histologisch und morphometrisch erfassbare Veränderungen [243].

### Veränderter Neurotrophismus

Veränderungen in Synthese und Verfügbarkeit von Neurotrophinen und neurotrophen Faktoren und ihrer Rezeptoren scheinen in der Pathogenese der diabetischen Neuropathie ebenfalls von Bedeutung zu sein. Die Neurotrophine werden von den neuronalen Zielzellen synthetisiert und durch retrograden axonalen Transport zu den neuronalen Perikarya gebracht. NGF, Neurotrophine (z.B. Neurotrophin-3, Neurotrophin-4/5) und ebenso Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) sind an der Regulation vieler neuronaler Proteine beteiligt. NGF reguliert die Synthese von Neurofilamenten mit mittlerem und niedrigem Molekulargewicht [244]. Da Neurofilamente die wichtigste strukturelle Komponente für die Aufrechterhaltung der Axondicke sind [302], könnte ein Mangel an neurotrophen Faktoren bei einer diabetischen Neuropathie für die typische axonale Atrophie mitverantwortlich sein. Neben den Neurotrophinen gibt es systemisch zirkulierende Peptide wie IGF-1, Insulin und C-Peptid, die ebenfalls einen neuroprotektiven Effekt auf periphere Nerven haben. IGF-1 wird hauptsächlich in der Leber, aber auch von Schwannzellen synthetisiert. Bei Typ I Diabetes herrscht schnell ein Mangel sowohl an Insulin als auch an C-Peptid, im Gegensatz zu Typ II Diabetes, wo sogar erhöhte Werte vorkommen können [244]. Dieser Unterschied zwischen Typ I und Typ II Diabetes könnte Diskrepanzen zwischen den mit diesen beiden Diabetesformen assoziierten Neuropathien erklären. IGF-1 fördert die Synthese von Neurofilamenten mittleren und niedrigen Molekulargewichts [45], während Insulin die Phosphorylierung von Neurofilamenten fördert, welche für deren Polymerisation und ihren Export vom Soma in den Neurit nötig ist [136]. Beide erhöhen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin mRNA in vitro, indem sie deren Transkripte stabilisieren [103, 288]. Die Insulinrezeptoren in den peripheren Nerven sind im nodalen und paranodalen Apparat lokalisiert [258]. Diese spezialisierte Region myelinisierter Nervenfasern besitzen eine hoch organisierte molekulare



Struktur mit einer Clusterung zahlreicher Moleküle wie Ionenkanäle [213], Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase [9], Glukosetransporter [168], Aldosereduktase [55] und Zelladhäsionsmoleküle [151, 176, 208]. Diese Moleküle sind an der Aufrechterhaltung der Integrität der Schnürringfunktion und -struktur beteiligt, sowie an Faserreifung, -regeneration und Reparatur myelinisierter Nervenfasern [131]. Es könnte daher in Anbetracht ihrer Co-Lokalisation sein, dass Insulin mit diesen Molekülen interagiert und ihre biologischen Aktivitäten reguliert [257]. C-Peptid ist in der Lage paranodale Veränderungen im Tiermodell zu verhindern [246]. Es wird vermutet, dass die beeinträchtigte Insulin- und/oder C-Peptid-Verfügbarkeit eine pathogenetische Rolle bei den funktionellen und strukturellen Veränderungen des nodalen und paranodalen Apparates spielt, welche bei der Neuropathie bei Typ I Diabetes, nicht jedoch beim normoinsulinämischen Typ II Diabetes bei Mensch und Versuchsnagern gesehen werden [241, 245, 246].

## 5.2.2 Die Neuropathie bei Hypothyreose

Ein Hypothyreoidismus kommt bei Hunden häufig, bei Katzen aber eher selten vor. Die meisten Fälle von erworbenem caninem Hypothyreoidismus sind mit einer immunmedierten lymphozytären Thyreoiditis oder der idiopathischen Schilddrüsenatrophie assoziiert [114, 115]. Neurologisch können Hunde mit Hypothyreose Kopfnervenausfälle, neuromuskuläre Erkrankungen mit oder ohne Megaösophagus, eine Larynxlähmung sowie eine Enzephalopathie aufweisen [137]. Eine Hypothyreose-assoziierte Neuropathie kommt üblicherweise bei adulten bis mittelalten Hunden und bevorzugt bei großen Rassen vor [20, 134, 138]. Der Verlauf ist in der Regel chronisch-progressiv [137]. Beim Tier ist die häufigste neuromuskuläre Komplikation einer Hypothyreose die Polyneuropathie [137].

In einer umfassenden Studie zur neurologischen Manifestation von Hypothyreoidismus bei 29 Hunden zeigten 11 Zeichen einer Läsion des unteren motorischen Neurons, 11 hatten periphere vestibuläre Defizite, vier einen Megaösophagus und fünf eine Larynxparalyse [138]. Klinische Zeichen einer Neuropathie bei Hypothyreose können Belastungsintoleranz, progressive Schwäche (z.B. Paraparese, Tetraparese), Muskelatrophie (vor allem an den Gliedmaßen) und reduzierte spinale Reflexe umfassen. Weitere Anzeichen können propriozeptive Defizite an den Beckengliedmaßen, unilaterale oder bilaterale Fazialisparese/-paralyse, ventrolateraler Strabismus und reduzierte korneale/faziale Sensibilität sein [37]. Gelegentlich wurde auch eine unilaterale Vorderbeinlahmheit beschrieben [51]. Es kann vorkommen, dass Hunde mit Hypothyreose-assoziiierter Neuropathie keine weiteren, nicht-neurologischen Anzeichen einer Hypothyreose aufweisen [20].

Entsprechend dem klinischen Bild haben elektrodiagnostische Studien an den Gliedmaßenmuskeln ein multifokales Verteilungsmuster von Fibrillationspotentialen,

positiven scharfen Wellen, reduzierten motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten und komplex-repetitiven Entladungen ergeben [51, 134, 138]. Gelegentlich korreliert das Ausmaß der EMG-Veränderungen nicht mit dem Schweregrad der klinischen Schwäche [134].

Studien an geteasten Nervenfasern und Semidünnschnitten zeigen typischerweise eine gemischte Pathologie, die De- und Remyelinisierungen und axonale Degenerationen umfasst [37]. Entsprechend der Nervenpathologie spiegeln die Muskelveränderungen ein unterschiedliches Ausmaß neurogener Atrophie wider [37]. Es wird eine sensomotorische Polyneuropathie mit zumindest gelegentlich distalem Verteilungsmuster vermutet [37].

Die Prognose ist meist günstig. Die meisten Hunde zeigen nach 4 bis 5 Monaten Schilddrüsenhormon-Supplementierung eine Besserung, doch gibt es auch Hunde, die mit einer weniger guten oder gar keiner klinischen Besserung auf eine Langzeit-Schilddrüsenhormon-Supplementierung reagieren [37]. Tiere mit Megaösophagus haben oft eine schlechte Prognose, da der Megaösophagus meist trotz Behandlung persistiert [138].

Auch bei Menschen mit Hypothyreoidismus ist eine milde periphere Neuropathie relativ häufig und kann in Form von Mononeuropathien oder einer distalen, vorwiegend sensiblen Polyneuropathie vorkommen [13]. Die klinischen Zeichen einer Polyneuropathie umfassen hier eine reduzierte Sensibilität, Parästhesien, Schmerzen und reduzierte Reflexe mit vorwiegend distalem Verteilungsmuster [13, 92, 175, 210]. Neurophysiologische Untersuchungen ergaben Anzeichen von Muskeldenervierung und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeiten [187, 210].

Die Ergebnisse pathologischer Studien bei Menschen mit hypothyreoter Polyneuropathie sind uneinheitlich. Der relative Anteil von axonaler Degeneration und De-/Remyelinisierung variiert, ebenso wie bei den Hunden, von Studie zu Studie [92, 175, 187, 190, 236, 281]. Es wurde ein vorwiegender Verlust großkalibriger myelinisierter Fasern beschrieben [175, 210]. Gelegentlich können Renaut-Körper [175, 187] und Onion bulb-Formationen vorkommen [236]. Ultrastrukturelle Veränderungen beim Menschen beinhalten prominente regenerative Cluster, geschrumpfte Axone mit einer unverhältnismäßig dicken Myelinscheide, Desintegration von Neurotubuli und Neurofilamenten, Aggregation normaler und veränderter axoplasmatischer Organellen, abnorme Mitochondrien in den Schwannzellen und exzessive Glykogeneinlagerungen in Schwannzellen, myelinisierten und unmyelinisierten Axonen, Endothelzellen und Perineuralzellen [92, 210]. Eine Studie beschreibt Veränderungen, die zu einem Dying-back Prozess passen würden [187].

Die Pathophysiologie der Neuropathie bei Hypothyreose ist weitestgehend unklar. Es wird angenommen, dass eine Störung des neuronalen Metabolismus zu einer axonalen

Degeneration mit sekundärer De-/Remyelinisierung führt [92, 210] und/oder eine Störung des Schwanzzellmetabolismus vorliegt [92, 236]. Unter physiologischen Bedingungen ist Thyroxin für die Stimulation der mitochondrialen Atmungsaktivität verantwortlich und erleichtert somit die Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) im aeroben Metabolismus. Thyroxin scheint auch die ATPase-Aktivität zu steigern und folglich auch die Aktivität der ATP-abhängigen Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpe. Bei Hypothyreose verursachen ein ATP-Mangel und eine verminderte ATPase-Aktivität eine Hemmung der Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpe mit daraus resultierenden Veränderungen im Pumpen-abhängigen axonalen Transport [138]. Eine Beeinträchtigung des langsamen axonalen Transports ist im Ischiasnerv hypothyreoter Ratten festgestellt worden und könnte eine Erklärung für die axonale Degeneration bei Hypothyreose sein [237].

Das Schilddrüsenhormon spielt auch eine Schlüsselrolle in der neuronalen Entwicklung, interagiert mit zahlreichen wichtigen Wachstumsfaktoren und moduliert eventuell das axonale Wachstum durch Regulation der Mikrotubulibildung [253, 271]. Letztere stellt einen weiteren Ansatzpunkt zur Erklärung der axonalen Degeneration dar. Die beobachtete Glykogenakkumulation könnte Folge einer reduzierten Energienutzung im Zusammenhang mit dem hypothyreoten Status sein [187].

Es wurde von einer motorischen Neuropathie mit multifokalem Leitungsblock bei einem erhöhten Anti-GM1-Antikörper-Titer berichtet, die mit einer asymptomatischen Hashimoto Thyreoiditis assoziiert war [274], was auf eine Beteiligung immunologischer Mechanismen in bestimmten Fällen hindeutet.

### 5.2.3 Die Neuropathie bei Hyperthyreose

In der Humanmedizin ist die häufigste neuromuskuläre Komplikation einer Hyperthyreose eine Myopathie. Eine diffuse Neuropathie im Zusammenhang mit einer Hyperthyreose ist eher selten. Zudem wurden Zweifel geäußert, ob die festgestellte Neuropathie in den wenigen dokumentierten Fällen stets auf eine Hyperthyreose zurückgeführt werden könne [13]. In einer prospektiven Studie zeigten 30% der Patienten eine abnorme sensible Nervenleitgeschwindigkeit [18]. Im einzigen Fall, in dem eine Nervenbiopsie untersucht wurde, wurde eine axonale Degeneration festgestellt [260], doch es wird eingewendet, dass der klinische Verlauf des Patienten komplex war, und eine andere Neuropathie vorgelegen haben könnte [178]. Es gibt auch Berichte, dass eine Hyperthyreose die Entstehung eines Guillain-Barré-Syndroms begünstigen könnte [48, 100].

### 5.2.4 Die Cushing-Neuropathie

Unter dem Begriff Cushing-Syndrom (CS) werden die klinischen und labordiagnostischen Veränderungen zusammengefasst, die durch chronischen Glukokortikoidüberschuss zustande kommen, unabhängig von dessen Ätiologie. Der Ausdruck Hyperadrenokortizismus wird in der Literatur oft als Synonym verwendet, beschreibt aber eigentlich nur den Zustand einer übersteigerten Aktivität der Nebennierenrinde, ohne dabei zwischen der Produktion von Glukokortikoiden, Mineralkortikoiden, Androgenen und Östrogenen zu unterscheiden [304].

Der dem CS zugrunde liegende Glukokortikoidüberschuss kann sowohl durch Zufuhr von außen - iatrogenes CS - als auch durch erhöhte endogene Produktion bedingt sein. Die erhöhte endogene Produktion kann durch einen Nebennierenrinden-Tumor mit autonomer Kortisolsekretion - adrenales/primäres CS -, eine verstärkte hypophysäre ACTH-Ausschüttung mit konsekutiv erhöhter Kortisolsekretion - hypophysäres/sekundäres CS -, oder durch eine ektope ACTH-Sekretion mit konsekutiv gesteigerter Kortisolsekretion - ektopes, paraneoplastisches CS - bedingt sein [76].

Beim Hund ist das Cushing-Syndrom die am häufigsten auftretende Endokrinopathie [101, 112, 207]. Auch beim Pferd kommt das CS relativ häufig vor, bei der Katze allerdings sehr selten [77].

Das Vorkommen einer Cushing-Neuropathie beim Tier wurde in der Literatur bisher nur von Braund [37] und Kopp [149] beschrieben. In der Studie von Kopp [149] zeigten 22 von 30 Hunden mit CS klinische Anzeichen einer neuromuskulären Erkrankung in Form von Muskelschwäche und Muskelatrophie. Weitere neuromuskuläre Befunde umfassten Defizite der Haltungs- und Stellreaktionen, reduzierte spinale Reflexe und in einem Fall eine Tetraparese.

Elektromyographisch wurde bei 47% dieser Hunde Spontanaktivität in Form komplex-repetitiver Entladungen nachgewiesen, von der die proximale Gliedmaßenmuskulatur am stärksten betroffen war. Fibrillationen und positive scharfe Wellen als weitere Formen der Spontanaktivität wurden bei 60% der Hunde in geringerer Ausprägung in den distalen Gliedmaßenmuskeln nachgewiesen. Insgesamt zeigten 67% der Hunde Spontanaktivität, die jedoch weder für eine Myopathie noch für eine Neuropathie spezifisch ist. Es wurden keine für eine myotone Myopathie spezifischen myotonen Entladungen gefunden.

Es konnte keine direkte Korrelation zwischen klinischen und elektromyographischen Befunden gefunden werden.

Bei der elektroneurographischen Untersuchung dieser Hunde wurde eine gegenüber gesunden alten Hunden signifikant verlangsamte motorische Nervenleitgeschwindigkeit festgestellt. Zwischen Hunden mit CS und gesunden alten Hunden bestand ein signifikanter Unterschied für die Nervenleitgeschwindigkeit des gesamten N. tibialis sowie für dessen

proximalen Teil, nicht jedoch für dessen distalen Teil, was als Zeichen einer vorwiegend proximal lokalisierten Störung der Nervenfunktion gewertet wird. Die Muskelsummenaktionspotentiale waren nicht signifikant verändert. Aufgrund der eher mäßig verlangsamten Nervenleitgeschwindigkeit wird das Vorliegen einer milden demyelinisierenden oder axonalen Genese vermutet.

Auch Braund [37] beschreibt das Auftreten einer Neuropathie bei Hunden mit CS. Die von ihm festgestellten Veränderungen umfassten Demyelinisierungen, Remyelinisierungen und gelegentliche axonale Degeneration sowie neurogene Atrophie in den Muskeln, die zum Teil von Zeichen einer Reinnervation begleitet waren. Diese Veränderungen wurden sowohl bei Hunden mit als auch ohne pathohistologische Hinweise einer Cushing-Myopathie gesehen.

Auch in der Humanmedizin gibt es vereinzelte Berichte über das Vorkommen einer Neuropathie im Zusammenhang mit dem CS. Schindler und Koller beschrieben 1974 den Fall einer Patientin mit CS, schwerer Myopathie und einer peripheren Neuropathie, die motorische und distal betonte, sensible Symptome sowie eine deutlich verzögerte motorische Leitfähigkeit und Hyporeflexie zeigte [223]. Anzeichen einer Neuropathie wurden auch bei Patienten gesehen, die eine Prednison-Therapie aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenkrankheit erhielten, ebenso wie eine reduzierte motorische Nervenleitgeschwindigkeit im Vergleich zu den Kontrollgruppen [7]. Eine Gruppe von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit, die keine Prednison-Therapie erhalten hatten, diente neben einer „gesunden“ Gruppe als Kontrollgruppe. Dies schließt die Möglichkeit aus, dass die chronisch obstruktive Lungenkrankheit, die auch selbst zu einer Neuropathie führen kann [10] hier die Ursache der festgestellten Nervenveränderungen war. Im Zeitraum zwischen 1955 und 1957 wurde über das Auftreten von vier Fällen eines Guillain-Barré-Syndroms im Zusammenhang mit einem Cushing-Syndrom berichtet [43, 83, 93].

### **III EIGENE UNTERSUCHUNGEN**

#### **1 Material und Methoden**

##### **1.1 Patientengut**

Das Untersuchungskollektiv erstreckte sich auf das laufende Sektionsmaterial des Instituts für Tierpathologie, wobei der Großteil der Überweisungen von der Universitäts-Tierklinik der LMU München und von praktizierenden Kollegen stammte. Ausgewählt wurden Tiere mit klinisch und/oder pathologisch bestätigten oder vermuteten endokrinen und metabolischen Grunderkrankungen. Als PNS-relevant wurden endokrine und metabolische Erkrankungen und alle Begleiterkrankungen eingestuft, von denen in der Tier- und/oder Humanmedizin berichtet wird, dass sie periphere Neuropathien auslösen können. Dazu zählten im Rahmen dieser Arbeit Diabetes mellitus [37, 81], NNR-/Hypophysenadenom/Cushingsyndrom [37, 149, 150], Urämie/Azotämie [10, 122], Hepatopathien [10], Hypothyreose [209, 259], Hyperthyreose [209], Pankreatitis [120, 305] und Neoplasien [39, 178]. Insgesamt wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit Nervenproben von 75 Tieren untersucht. Diese 75 Tiere umfassten 37 Hunde, 36 Katzen und zwei Pferde. Mit Ausnahme einer diabetischen Katze wurden bei keinem der untersuchten Tiere vorberichtlich klinische Anzeichen einer peripheren Neuropathie dokumentiert.

##### **1.1.1 Patienten mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom**

In diese Gruppe wurden Tiere aufgenommen, bei denen klinisch und/oder pathologisch ein Cushing-Syndrom diagnostiziert wurde, oder bei deren Sektion ein Nebennierenrindenadenom oder Hypophysenadenom festgestellt wurde.

Als Kriterien für die Diagnose des Cushing-Syndroms gelten das typische klinische Bild mit Stammfettsucht, Muskelatrophie, Hautatrophie, Alopezie, Calcinosis cutis, Hepatomegalie, Polydipsie, Polyurie, Polyphagie [77, 154], eine Erhöhung des hitzestabilen, Glukokortikoid-induzierten Isoenzym der alkalischen Phosphatase, ein positiver ACTH-Stimulationstest und ein positiver Low-dose Dexamethason-Suppressions-Test (LDDS-Test) [154, 157, 270]. Pathologische Kriterien sind der oben aufgeführte Habitus, eine Glykogenspeicherleber, eine Cushing-Myopathie, Gonadenatrophien, Atrophien des lymphatischen und myeloischen Systems und metastatische Verkalkungsprozesse [224] in Verbindung mit einem Hypophysen- und/oder Nebennierenrindenadenom oder dem Vorbericht einer Langzeit-Kortikosteroid-Behandlung.

Da ein Hyperadrenokortizismus durch eine Hyperglykämie verkompliziert sein kann [22], die ihrerseits selbst eine Neuropathie auszulösen vermag, wurde bei diesen Tieren der glykämische Status berücksichtigt.

Tierart, Rasse, Alter, Geschlecht und relevante Patientendaten sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2: Tiere mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

ELMI-Nr.	Tierart	Rasse	Alter	Geschlecht	NNR-Adenom	Hypophysen-adenom	Cushing-Syndrom				Hyperglykämie	Urämie/Azotämie	Hepatopathie	Tumor
							klinischer Verdacht	klinisch bestätigt	pathologischer Verdacht	pathologisch bestätigt				
2802	Hd	Deutscher Schäferhund	10 J	m	x	-	-	-	-	x	?	-	-	x
2836	Hd	Pudel	13 J	w	x	-	-	-	-	-	?	-	-	x
2887	Hd	Rauhaardackel	adult	w	x	-	-	-	-	-	?	-	-	-
2890	Pfd	Vollblut	18 J	w	-	x	-	x	-	x	?	-	-	-
2892	Hd	Collie-Mix	14	wk	x	x	x	-	-	x	-	-	x	x
2893	Hd	West Highland White Terrier	adult	m	x	-	-	-	-	x	?	-	-	-
2917	Hd	Schäfer-Mix	14 J	wk	x	-	-	-	-	-	?	-	-	x
3057	Hd	Bedlington Terrier	11 J	m	x	-	-	-	-	-	x	x	-	-
3067	Hd	Pudel	15 J	m	x	-	-	-	-	x	-	x	-	-
3068	Hd	Mischling	16 J	m	x	-	-	-	-	-	x	-	-	x
3070	Hd	Rauhaardackel	12 J	m	x	-	-	-	-	x	?	-	-	-
3072	Hd	Pudel-Mix	16 J	w	x	-	x	-	-	x	x	x	-	-
3097	Hd	Rauhaardackel	13 J	m	x	-	-	-	-	-	?	-	-	-
3271	Hd	Chihuahua	10 J	m	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-
3276	Hd	Mischling	15,5 J	wk	-	x	x	-	-	x	?	x	-	-
3302	Hd	Yorkshire Terrier	12 J	mk	x	-	-	-	-	-	?	-	-	-
3356	Hd	Deutscher Schäferhund	10 J	w	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3377	Hd	Bobtail	14 J	wk	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3409	Hd	Fox Terrier	5 J	mk	x	-	-	-	-	-	?	x	-	x
3467	Hd	Berner Sennenhund	9 J	wk	x	-	x	-	-	x	?	-	-	-
3573	Hd	Spitz	13 J	m	x	-	x	-	-	x	-	-	-	-
3645	Hd	West Highland White Terrier	16 J	wk	x	-	x	-	-	x	?	-	-	-

x = ja, - = nein, ? = nicht bekannt; Alter: J = Jahre; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich, mk = männlich kastriert, wk = weiblich kastriert;

### 1.1.2 Patienten mit Urämie/Azotämie

Diese Gruppe umfasst Tiere, bei denen intravital eine Azotämie oder Urämie diagnostiziert wurde und/oder bei deren Sektion entweder Zeichen einer Urämie festgestellt wurden, oder pathologische Nierenveränderungen vorlagen, die mit einer Schädigung von mehr als drei Viertel der Nephrone einhergingen, da auch hierbei von einer intravitalen Azotämie auszugehen ist [62].

Als Azotämie wird eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Blut bezeichnet, deren Diagnose im Allgemeinen auf dem Nachweis einer Erhöhung der Serum-Harnstoff- und -

Kreatinin-Werte über die Referenzbereiche beruht [156]. Eine Urämie liegt vor, wenn die Ansammlung harnpflichtiger Substanzen im Blut zu klinischen Symptomen führt [154]. Als pathologische Anzeichen einer Urämie werden ein stark ammoniakalischer Geruch der Magenschleimhaut, eine urämische Gastritis und Enterokolitis, eine erosiv-ulzeröse Stomatitis, eine Hyperplasie der Epithelkörperchen, eine renale Osteopathie, Verkalkungen der Pleura costalis, Trachea, des Kehlkopfes und der Magenschleimhaut, eine Anämie, eine Endokarditis, eine Arteriitis, eine urämische Enzephalopathie und Blutungen gewertet [291]. Tierart, Rasse, Alter, Geschlecht und relevante Patientendaten sind Tab. 3 zu entnehmen.

Tab. 3: Tiere mit Urämie/Azotämie

ELMI-Nr.	Tierart	Rasse	Alter	Geschlecht	Urämie/ Azotämie	Schrumpfnieren	pathologische Nieren- veränderungen außer Schrumpfnieren	Hepatopathie	Pankreatitis	Tumor
2978	Hd	Berner Sennenhund	3 J	m	x	-	x	-	-	-
2921	Hd	Appenzeller Sennenhund	8 J	mk	x	x	-	-	-	-
3055	Hd	Collie	10 J	wk	x	-	+++	-	-	-
2932	Hd	Rauhaardackel	7 J	m	x	-	+++	-	-	-
3118	Hd	Hovawart	8 J	wk	x	-	x	-	-	-
3319	Hd	Mix	16 J	m	-	x	-	-	-	-
3060	Hd	Beagle-Mix	5 J	w	-	SA	SB +++	-	-	-
3053	Hd	Mix	adult	wk	x	-	x	x	-	x
3475	Ktz	EKH	8 J	mk	x	SA	SB ++	-	-	-
3373	Ktz	Main Coon	3,5 J	w	x	x	-	-	-	-
3324	Ktz	EKH	15 J	wk	x	-	+++	-	-	-
3277	Ktz	EKH	ca. 2 J	m	x	-	-	-	-	-
3268	Ktz	EKH	5 J	wk	x	-	++	-	-	-
3095	Ktz	Kartäuser	8 J	wk	x	x	-	-	-	-
3385	Ktz	EKH	9 J	mk	x	x	-	-	-	-
2946	Ktz	Somali	8,5 J	mk	x	-	++ - +++	-	-	-
3482	Ktz	EKH	11 J	mk		x	-	-	-	-
3278	Ktz	EKH	21,5 J	wk	x	x	-	x	-	-
2997	Ktz	EKH	13 J	wk	x	-	+++	x	-	-
3104	Ktz	Perser-Mix	8 J	w	x	-	x	-	x	-
3483	Ktz	EKH	19 J	wk	x	x	-	-	-	x
2986	Ktz	EKH	8 J	mk	x	-	x-	-	-	x
2953	Ktz	EKH	16 J	mk	x	-	x	-	-	x
2992	Ktz	EKH	14 J	mk	x	-	x	x	x	x

x = ja, - = nein, SA/SB = Seite A/Seite B, + = geringgradig, ++ = mittelgradig, +++ = hochgradig; Alter: J = Jahre; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich, mk = männlich kastriert, wk = weiblich kastriert;

### 1.1.3 Patienten mit Hepatopathie

Tiere, die vorberichtlich erhöhte Leberwerte [155] zeigten oder pathologisch eine Hepatopathie [126] aufwiesen, wurden in diese Gruppe aufgenommen (siehe Tab. 4).



Tab. 4: Tiere mit Hepatopathie

ELMI-Nr.	Tierart	Rasse	Alter	Geschlecht	pathologische Leber- veränderungen	Leberwerte vorberichtlich erhöht	Ikterus	Azotämie	D.m.	Pankreatitis	Hyperthyreose	Tumor
3481	Hd	Golden Retriever	8 J	w	makronoduläre Leberzirrhose	-	x	-	-	-	-	-
2955	Hd	Pekinese	5 J	w	hgd. Hepatitis, hgd. Leberzellverfettung, hgd. intrahepatischer Gallestau	-	x	-	-	-	-	-
3391	Hd	Golden Retriever	10 J	wk	metastasierendes Gallengangskarzinom	-	x	-	-	-	-	x
3116	Hd	Golden Retriever	11 J	wk	hgd. rundzellige neoplastische Infiltration der Leber	x	x	-	-	-	-	x
3069	Hd	Husky- Mischling	6 J	wk	betont perivask. Immunoblasteninfiltration, multifokale Leberzellnekrosen	x	x	-	-	-	-	x
3053	Hd	Mix	adult	wk	multifokale Lebernekrosen	x	x	x	-	-	-	x
3039	Ktz	EKH	4,5 J	wk	Leberzirrhose	-	x	-	-	-	-	-
2957	Ktz	EKH	3 Mo	w	hgd. betont zentrolobuläre Leberzellnekrosen mit resorptiver Entz., hgd. intrahepatischer Gallestau	-	x	-	-	-	-	-
3383	Ktz	EKH	5 Mo	mk	FIP-typische Veränderungen in der Leber	x	x	-	-	-	-	-
3387	Ktz	EKH	6 J	mk	multifokale, überwiegend kapselnahe Entzündungsherde mit zentraler Nekrose und Fibrininsudation, hgd. Verfettung	-	x	-	-	-	-	-
2929	Ktz	?	17 J	mk	pseudogranulomatöse Entz., zentrale Nekrosen	-	x	-	-	-	-	-
3009	Ktz	EKH	8 J	wk	herdförmige Hepatitis	-	x	-	-	-	-	-
3278	Ktz	EKH	21,5 J	wk	hgd. multifokale akute Nekrosen mit resorptiver Entzündung	-	-	x	-	-	-	-
2997	Ktz	EHK	13 J	wk	hgd. interstit., betont lymphozytäre Hepatitis	-	x	x	-	-	-	-
2937	Ktz	EKH	13 J	mk	mgd. herdförmige interstit., betont perivask. und pericholangiäre Hepatitis	-	x	-	-	x	-	-
3147	Ktz	EKH	7 J	wk	chronische Cholangiohepatitis	-	x	-	-	x	-	-
3505	Ktz	Perser	12 J	mk	hgd. Leberzirrhose, Gallengangskarzinom	-	-	-	-	-	-	x
2970	Ktz	Langhaar- katze	adult	mk	mgd. lymphozyt. perivask. interstit. Hepatitis	-	-	-	-	-	-	x
3012	Ktz	EKH	16 J	wk	Hepatoslipidose	x	x	-	-	-	-	x
3098	Ktz	EHK	14 J	mk	Adenokarzinom Leber	-	-	-	V	-	-	x
3549	Ktz	EKH	ca. 13 J	mk	Hepatitis	-	-	-	-	-	x	x
2992	Ktz	EHK	14 J	mk	Leberdegeneration	-	-	x	-	x	-	x
2956	Pfd	Traber	8 J	w	Parasitengranulome; mgd. lymphozyt. perivask. interstit. Hepatitis	-	-	-	-	-	-	-

x = ja, - = nein, V = Verdacht, ? = nicht bekannt; Alter: J = Jahre, Mo = Monate; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich, mk = männlich kastriert, wk = weiblich kastriert

### 1.1.4 Patienten mit Diabetes mellitus

In diese Gruppe gingen Tiere mit dem klinischen Vorbericht eines bestehenden Diabetes mellitus ein. Als Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus gelten Blutglukosewert (nüchtern) und in grenzwertigen Fällen ein Glukosetoleranztest.[154]. Tierart, Rasse, Alter, Geschlecht und relevante Patientendaten der Tiere sind Tab. 5 zu entnehmen. Bei einer Katze (ELMI-Nr. 3658) wurden vorberichtlich eine Ataxie und reduzierte Haltungs- und Stellreaktionen an beiden Hintergliedmaßen dokumentiert.

Tab. 5: Tiere mit Diabetes mellitus

ELMI-Nr.	Tierart	Rasse	Alter	Geschlecht	Diabetes mellitus	Azotämie	Pankreatitis	Tumor
3510	Hd	Yorkshire Terrier	10 J	wk	x	-	x	-
3169	Hd	kleiner Mix	11 J	m	x	-	x	-
3058	Ktz	EKH	9 J	mk	x	-	-	-
3154	Ktz	Burmakatze	19 J	mk	x	x	-	-
3114	Ktz	?	?	m	x	x	-	-
3658	Ktz	EKH	14 J	mk	x	-	-	x
3416	Ktz	Langhaar-Mix	8 J	mk	x	-	x	x
3066	Ktz	EKH	9 J	wk	x	x	x	-
3407	Ktz	EKH	10 J	wk	x	x	-	x

x = ja, - = nein, ? = nicht bekannt; Alter: J = Jahre; Geschlecht: m = männlich, mk = männlich kastriert, wk = weiblich kastriert

### 1.1.5 Patienten mit Hypothyreose

Für diese Gruppe wurden Tiere mit dem klinischen Vorbericht einer bestehenden Hypothyreose ausgewählt (siehe Tab. 6). Zur Diagnose einer Hypothyreose wird in der Regel auf eine unterschiedliche Kombination aus der Bestimmung von Gesamt-Thyroxin, freiem Thyroxin, Gesamt-Trijodthyronin, freiem Trijodthyronin, TSH-Stimulationstest und TRH-Stimulationstest zurückgegriffen. [157]

Tab. 6: Tiere mit Hypothyreose

ELMI-Nr.	Tierart	Rasse	Alter	Geschlecht
3323	Hd	Setter-Hovawart-Mix	8 J	mk

Geschlecht: mk = männlich kastriert; Alter: J = Jahre

## 1.2 Probenentnahme

Bei Hund und Katze wurde zu Untersuchungszwecken der Nervus fibularis communis entnommen, beim Pferd dagegen ein Hautast des Nervus accessorius, der Ramus ventralis. Zur Entnahme des N. fibularis communis wurden die Tiere in Seitenlage verbracht und ein Schnitt über dem Fibulaköpfchen gesetzt [295]. Der Nerv zieht hier unter der Faszie nach proximokaudal und liegt dabei über dem Musculus gastrocnemius [189]. Zur Entnahme des Ramus ventralis des N. accessorius beim Pferd konnte man sich etwa eine Hand breit hinter den Ganaschen orientieren und zwei Finger breit oberhalb der Drosselrinne einen zu ihr parallelen Schnitt setzen [261, 295]. Es wurde dabei ein ca. 5 cm langes Teilstück des entsprechenden Nervens im Sinne eines „Whole trunks“ entnommen.

Um ein Austrocknen zu verhindern, wurde der Nerv nach der Entnahme umgehend in eine mit kardioplegischer HTK-Lösung (Custodiol<sup>®</sup>, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH) angefeuchtete Gaze gewickelt und zur weiteren Bearbeitung schnellstmöglich ins Labor verbracht.

Bei den Tieren mit bestätigtem oder vermutetem Hyperadrenokortizismus wurde zusätzlich eine ca. 1x1x1 cm große Probe aus dem M. gastrocnemius oder M. vastus medialis entnommen um das Bestehen einer Cushing-Myopathie abzuklären.

## 1.3 Probenbearbeitung

### 1.3.1 Nerv

#### 1.3.1.1 Feinpräparation

Für sämtliche Manipulationen am empfindlichen Nervengewebe diente ein Besteck aus der Augen Chirurgie. Zunächst wurde das den Nerven umgebende Fettgewebe entfernt. Daraufhin wurde das Epineurium eingeschnitten, um dann vom übrigen Nervengewebe vorsichtig abgezogen zu werden. Einzelne Nervenfaserbündel konnten nun voneinander isoliert werden. Als nächstes konnte jetzt die Fixierung erfolgen.

#### 1.3.1.2 Fixation

Zur Fixierung wurden die Nervenfaserbündel je nach Alter des Tiers für 1 bis 2 Stunden in 2,5%igem Glutaraldehyd bei Raumtemperatur inkubiert [294]. Nach Fixierung wurden die Nervenfaserbündel bei 4°C für 24 Stunden in Waschlösung belassen. Alternativ bestand die Möglichkeit, sie bei Raumtemperatur 4 Stunden auf dem Rüttler zu waschen.

Die Herstellung der Fixativa und der Waschlösung erfolgte nach folgenden Protokollen:

### **2,5% Glutaraldehyd**

Glutaraldehyd 25% (Serva GmbH, Nr. 23115)	10 ml
ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

### **Sörensen-Phosphatpuffer (pH-Wert 7,4)**

Lösung A:	Kaliumdihydrogenphosphat (Merck, Nr. 1.04873.0250)	9,078 g
	Aqua dest.	1000 ml
Lösung B:	Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (AppliChem, Nr. A2006)	11,876 g
	Aqua dest.	1000 ml
192 ml der Lösung A auf 808 ml der Lösung B geben.		

### **Waschlösung (0,2 M gepufferte D(+)-Saccharose)**

D(+)-Saccharose (AppliChem, Nr. A1125)	6,84 g
ad Sörensen-Phosphatpuffer	100 ml

Zur Haltbarmachung 1-2 Tropfen 1%ige Merthiolatlösung auf 100 ml Zuckerlösung .

#### **1.3.1.3 Bearbeitungsprotokoll für die Histologie**

Abhängig von der Menge des Ausgangsmaterials wurden von maximal sechs Nervenfaserbündeln ein bis zwei kurze Teilstücke für die Histologie abgetrennt. Hierzu war mit einer scharfen Rasierklinge je nach Gesamtlänge der Probe zunächst an einem Ende ein 1 bis 5 mm langes Stück abzuschneiden und zu verwerfen, da dieser Bereich durch vorausgegangene Manipulationen Artefakte aufweisen könnte. Von der neu entstandenen Schnittstelle wurde ein 2 bis 3 mm langes Nervenstück abgesetzt, das bei Bedarf zusätzlich in Längsrichtung halbiert wurde, so dass es eine Dicke von nicht mehr als 0,5 mm aufwies. Wenn weniger als sechs Nervenfaserbündel vorhanden waren, wurden von den bestehenden Faszikeln ebenfalls sechs Nerventeilstücke für die Histologie gewonnen. Von diesen sechs Einzelstücken wurden routinemäßig 4 quer und 2 längs in Epoxidharz eingebettet (Tab. 7). Die so eingebetteten Proben polymerisierten bei 60°C im Brutschrank ca. 48 Stunden aus. Anschließend wurden sie getrimmt (Reichert Jung, Ultratrim<sup>®</sup>) und mit einem Ultramikrotom (Reichert Jung, Ultracut<sup>®</sup>) Semidünnschnitte von 1 µm Dicke angefertigt. Die Schnitte wurden anschließend auf Objektträger aufgezogen und hitzefixiert, um dann mit Azurblau II-Safranin gefärbt zu werden.

Tab. 7: Epoxidharzeinbettung mit Glycidether-Mischung

<b>Lösung</b>	<b>Konzentration</b>	<b>Dauer</b>	<b>Inkubationsbedingungen</b>
Osmium	1%	2 Std.	Kühlschrank
Waschlösung	nach Protokoll	3x spülen	
Aceton	50%	3x spülen	
Aceton	70%	10 Min.	Kühlschrank
Aceton	70%	10 Min.	Kühlschrank
Aceton	90%	10 Min.	Kühlschrank
Aceton	90%	10 Min.	Kühlschrank
Aceton	100%	20 Min.	Kühlschrank
Aceton	100%	20 Min.	Kühlschrank
Aceton	100%	20 Min.	Zimmertemperatur
Aceton 100% / Glycidether-Mischung	1:1	1 Std.	Zimmertemperatur
Glycidether-Mischung	pur	30 Min.	Zimmertemperatur
Glycidether-Mischung	pur	30 Min.	Zimmertemperatur

Herstellungsrezepte für die Lösungen der Epoxidharzeinbettung:**1%iges Osmium**

Saccharose (AppliChem, Nr. A1125)	0,45 g
Aqua bidest.	1,0 ml
0,1 m HCL (Merck, Nr. 1.09060.1000)	2,0 ml
Veronalacetat-Puffer	2,0 ml
2%iges Osmium	5,0 ml

**Veronalacetat-Puffer (ph-Wert 10,3)**

5,5-Diethylbarbitursäure Natriumsalz (Merck, Nr. 6318)	1,47 g
Natriumacetat (Merck, Nr. 6267)	0,97 g
Aqua bidest.	50 ml

**2%iges Osmiumtetroxid**

Osmiumtetroxid (Plano W. Plannet GmbH )	1 g
Aqua bidest.	50 ml

**Glycidether-Mischung**

Lösung A:	Glycidether 100 (Serva, Nr. 21045)	38,82 g
	2-Dodeceny succinic acid anhydride (Serva, Nr. 10755)	5,3 g
Lösung B:	Glycidether 100 (Serva, Nr. 21045)	61,80 g
	Methylnadic anhydride (Serva, Nr. 29452)	56,34 g
Mischverhältnis:	Lösung A	41,20 g
	Lösung B	75,00 g
	2,4,6-Tris(dimethylamino-methyl)phenol (Serva, Nr. 36975)	1,5 ml

#### **1.3.1.4 Bearbeitungsprotokoll für das Nervenfaserteasing**

Die Herstellung der Teasingpräparate erfolgte nach hauseigenem Protokoll [295].

Von den verbleibenden Nervenproben wurden drei bis vier Faszikel für 1-2 Stunden in 2%igem Osmiumtetroxid postfixiert. Der Rest des Materials, wurde asserviert. Die Osmiumfixierung erfolgte unter dem Abzug bei Lichtausschluss und Zimmertemperatur. Danach wurden die Proben 10 Sekunden in Waschlösung geschwenkt und über Nacht in mindestens 2 ml frische Waschlösung gelegt. Daraufhin wurden sie in mindestens 99,5%igem, wasserfreiem Glycerin (AppliChem GmbH, Nr. A3552,1000) für 10 Sekunden geschwenkt und anschließend in ein zweites Gefäß mit frischem Glycerin gelegt. Hierin verblieben sie für mindestens 24 Stunden. Die Nervenprobe wurde dann auf eine Glasplatte verbracht und mit einigen Tropfen des Glycerins benetzt. Unter einer Stereolupe (Olympus SZH, Zeiss Stemi DV4) wurden mit feinen Pinzetten die Faszikel eines Endes erfasst und auseinander gezogen, um verbleibende epi- und perineurale Anteile zu entfernen. Dann wurden kleinere Stränge voneinander getrennt, von welchen wiederum Einzelfasern separiert und unter kontinuierlichem, vorsichtigem Zug auf einen angrenzenden sauberen Objektträger verbracht wurden. Die Reibung der Einzelfasern entlang des Glases ermöglichte eine gerade Ausrichtung und eine Lösung von der Pinzettenspitze. Pro Präparat wurden zwischen 200 und 300 Einzelfasern geteast, wobei jeweils 50 bis 100 Fasern auf einen Objektträger zu liegen kamen. Anschließend wurde vorsichtig ein Deckglas aufgelegt und mit einer Glaspipette einige Tropfen 99,5%iges Glycerin aufgebracht, das durch die Kapillarwirkung zwischen Objektträger und Deckglas gesogen wurde. Dann erfolgte die lichtmikroskopische Beurteilung.

#### **1.3.1.5 Bearbeitungsprotokoll für die Elektronenmikroskopie**

Unklare Bereiche in Semidünnschnitten wurden markiert, so dass von den entsprechenden Blöcken Ultradünnschnitte von etwa 70 nm Dicke angefertigt werden konnten. Die Schnitte wurden für die anschließende elektronenmikroskopische Untersuchung auf Kupferringe und -netze (Stork Veco, NL) aufgebracht. Es folgte eine Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat.

## 1.3.2 Muskel

### 1.3.2.1 Fixierung und Herstellung von Paraffinschnitten

Nach 1-tägiger Fixation in einer 4%-igen gepufferten Formaldehydlösung wurden die Muskelproben über die aufsteigende Ethanolreihe und Xylol in einem Einbettungsgerät (Hypercenter XP<sup>®</sup>, Fa. Shandon) entwässert und in Paraplast Plus<sup>®</sup> (Nr. 8889-502005, Fa. Sherwood Medical Co., St. Louis, MO, USA), mit einem Schmelzpunkt von 56-58°C, eingebettet.

Mit einem Rotationsmikrotom (Jung RM 2055, Fa. Leica, Deutschland) wurden 5-8 µm dicke Gewebeschnitte angefertigt, in einem 37°C warmen Wasserbad gestreckt, auf silanisierte Objektträger aufgezogen und über Nacht im Brutschrank bei 58°C getrocknet.

### 1.3.2.2 Färbung

Die auf Objektträger aufgebrauchten Gewebeschnitte wurden in Xylol entparaffiniert und über die absteigende Ethanolreihe rehydriert. Danach erfolgte die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und Goldner.

## 1.4 Auswertung

Die Beurteilung der Präparate erfolgte an einem Zeiss Axioskop<sup>®</sup> Lichtmikroskop mit einem AVT-Horn MC3309 Kameraaufsatz. Sie richtete sich bei Semidünnschnitten nach allgemeingültigen Protokollen zur Untersuchung peripherer Nerven [87, 178] und bei Teasingpräparaten nach dem Beurteilungsschema von Kalichman et al. [140] modifiziert nach Wieczorek [295]. Veränderungen wurden dann als pathologisch eingestuft, wenn sie den Grad zu erwartender altersassoziierter Veränderungen [40] überschritten. Die zunächst deskriptiv erhobenen Befunde wurden zur Auswertung in einer Befundtabelle zusammengefasst und die Einzelvermerke nach drei Schweregraden semiquantitativ eingeteilt: 1 – geringgradig, 2 – mittelgradig, 3 – hochgradig.

Bei der Klassifizierung der Neuropathietypen wurden axonale, gemischte und demyelinisierende Neuropathien unterschieden, wobei gemischte Neuropathien je nach Überwiegen axonaler oder demyelinisierender Veränderungen als vorwiegend axonal oder vorwiegend demyelinisierend und nur bei gleichstarker Ausprägung axonaler und demyelinisierender Veränderungen als gemischt bezeichnet wurden.



### **1.4.1 Histologie und Elektronenmikroskopie – Nerv**

Zur Auswertung der histologischen Schnitte wurden pro Probe 4 Quer- und 2 Längsschnitte beurteilt. Einen groben Überblick über die Repräsentativität des Gewebes erhielt man mit 200facher Vergrößerung. Präparate, die nur Fett enthielten oder deren Integrität aufgrund technischer Artefakte nicht erhalten war, gingen nicht in die Beurteilung ein. Bei 400- und 630facher Vergrößerung wurden zuerst epi-, peri- und subperineurale Anteile betrachtet. Bei der gleichen Vergrößerungsstufe wurde die Faseranzahl und -verteilung sowie die Form und der Myelinisierungsgrad markhaltiger Fasern, und die Häufigkeit und Größe von Schwannzellen bewertet. Bei 1000facher Vergrößerung in Öl wurden auffällige Myelin- und Schwannzellstrukturen, das Axon sowie Zellen und Blutgefäße und die extrazelluläre Matrix des Endoneuriums beurteilt. Feinstrukturen, die der Lichtmikroskopie nicht zugänglich waren, wurden unter einem Zeiss EM10 Elektronenmikroskop bei 2500- bis 80.000facher Vergrößerung betrachtet.

### **1.4.2 Nervenfaserteasing**

Die Beurteilung der Einzelfasern erfolgte mit 100-, 200-, und 400facher Vergrößerung. Morphologische Auffälligkeiten wurden mit 400-, 630- und 1000facher Vergrößerung in Öl betrachtet. Alle morphologischen Auffälligkeiten wurden in Art und Schweregrad beschrieben.

### **1.4.3 Histologie – Muskel**

Die histologische Untersuchung der Muskel-Präparate erfolgte ebenfalls bei 100- bis 400facher Vergrößerung. Im wesentlichen wurden die Präparate folgenden Kategorien zugeteilt: 1. Cushing-Myopathie, 2. neurogene Atrophie, und 3. andere Veränderungen oder unauffällig [36, 78].

## 2 Ergebnisse

### 2.1 Tiere mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

#### 2.1.1 Untersuchungsergebnisse Hunde

##### 2.1.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Bei der Untersuchung der Nervenproben konnte bei 90,5% der Hunde (19/21) eine Veränderung im Sinne einer Neuropathie festgestellt werden. Sie war in allen Fällen degenerativ und chronisch aktiv. Die Ausprägung war bei 3/19 Tieren (15,8%) geringgradig, bei 10/19 (52,6%) mittel- und bei 6/19 (31,6%) hochgradig. Der Typ der festgestellten Neuropathie war in 63,2% der Fälle (12/19) demyelinisierend, in 31,6% der Fälle (6/19) vorwiegend demyelinisierend und in 10,5% der Fälle (2/19) gemischt axonal und demyelinisierend. Es kam kein einziger Fall einer rein axonalen Neuropathie vor. Es waren von Gewebeseite her stets Anzeichen für Regenerationsbemühungen in Form von Remyelinisierungserscheinungen und regenerativen Clustern zu erkennen. In den Abb. 5-7 sind Häufigkeit, Schweregrad und Typ der Neuropathie bei Hunden mit NNR-Adenom, Hypophysenadenom oder Cushing-Syndrom graphisch dargestellt.

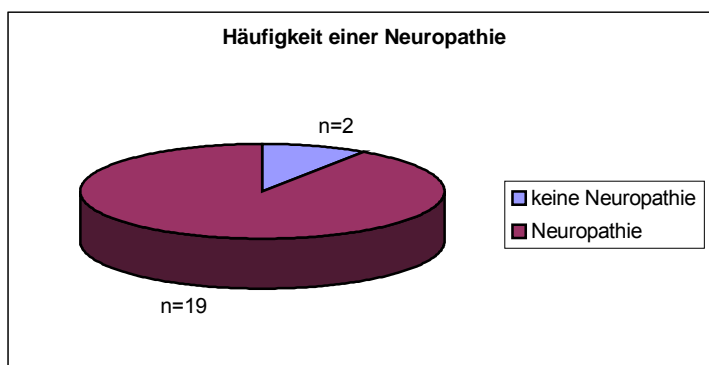


Abb. 5: Häufigkeit einer Neuropathie bei Hunden mit NNR-Adenom/ Hypophysenadenom/ Cushing-Syndrom

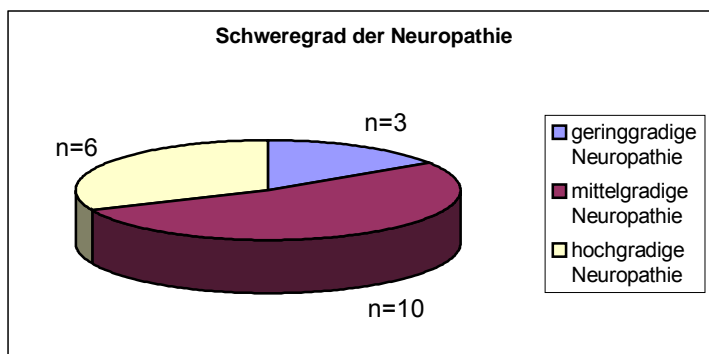


Abb. 6: Schweregrad der Neuropathie bei Hunden mit NNR-Adenom/ Hypophysenadenom/ Cushing-Syndrom

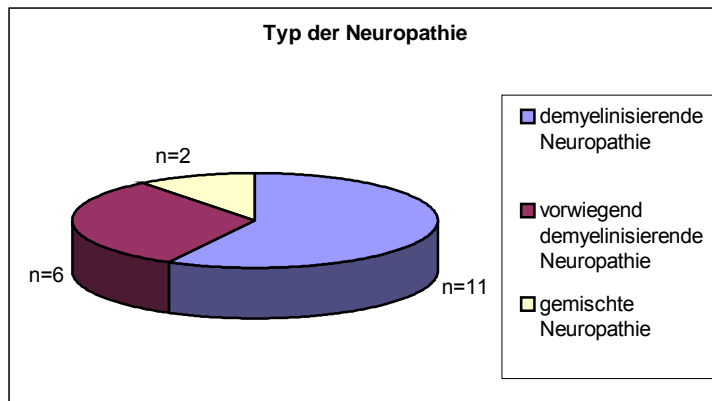


Abb. 7: Typ der Neuropathie bei Hunden mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung der Semidünnschnitte und Teasingpräparate konnten als Anzeichen einer Schädigung des Schwanzzell-/Myelinscheidenkompartiments bei allen Tieren De- und Remyelinisierungsvorgänge festgestellt werden. Interessanterweise zeigten die Nerven fast aller Tiere mit pathologischen PNS-Veränderungen (18/19) außerdem zumindest eine Variante der Myelinscheidenverdickung in Form von so genannten Outfolded myelin loops (OMLs) (4/19), fokalen exzentrischen/konzentrischen Myelinscheidenverdickungen (15/19) und Tomacula (8/19) (siehe Abb. 8a-d,f). Ebenfalls recht häufig traten Aufspaltungen der Myelinscheide mit Bildung von longitudinalen Myelinspalten und interlamellären, oftmals zystischen Myelinscheidenödemen (14/19 Fälle) auf (siehe Abb. 8e). Zu den weniger häufigen Befunden zählten eine Hypertrophie von Schwanzzellen (4/19 Fälle) sowie ein WD-artiger Myelinscheidenzerfall (2/19 Fälle). In einem Fall waren so genannte Onion bulbs als Folge wiederholter De-/Remyelinisierung vorhanden. Als Anzeichen einer axonalen Begleitpathologie konnten Wallersche Degenerationen (13/19 Fälle), axonale Atrophie mit sekundären Myelinscheidenanpassungen (14/19 Fälle), aber nur selten axonale Dystrophie mit intraaxonalen Einschlüssen (4/19 Fälle) verzeichnet werden. Insgesamt zeigten neun von 19 Nervenproben einen substantiellen Faserverlust.

Pathologische Veränderungen traten bei Nervenfasern aller Kaliber auf.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung konnte, zusätzlich zu den bereits lichtmikroskopisch erhobenen Befunden, eine vermehrte intraaxonale, meist membranbegrenzte, seltener auch frei im Axoplasma befindliche Akkumulation von Glykogen festgestellt werden (siehe Abb. 9c), die bei neun von 18 Fällen mit pathologischen Nervenveränderungen, sowie dem Fall ohne Neuropathie auftrat. Als weitere, jedoch weniger häufige Auffälligkeit zeigte sich eine Hypertrophie des Axon-Schwanzzellnetzwerks die insgesamt bei fünf von 19 Proben auftrat, von denen vier gleichzeitig auch eine Glykogenakkumulation aufwiesen (siehe Abb. 9b). Nur in einem Fall trat eine Hypertrophie des Axon-Schwanzzellnetzwerks in einem Nerv ohne Glykogenakkumulation auf. Einzelbefunde waren intraaxonale myelinartige Membranwirbel (siehe Abb. 9d), multivesikuläre (siehe Abb. 9f) und parakristalline intraaxonale Einschlüsse (siehe Abb. 9e),

sowie „Fingerprint“-artige axoplasmatische Einschlüsse in unmyelinisierten Nervenfasern. Die endoneuralen Gefäße zeigten ausnahmslos keine pathologischen Veränderungen. Die Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Einzeltiere sind in Tab. 8 zusammengefasst.

### **2.1.1.2 Ergebnisse der Muskeluntersuchung**

Eine Muskeluntersuchung konnte bei 12 der 21 Hunde durchgeführt werden und ergab in nur drei Fällen das Vorliegen einer Cushing-Myopathie (ELMI-Nr. 2893, 3070, 3467), die in zwei Fällen von einer neurogenen Muskelatrophie begleitet wurde (ELMI-Nr. 3070, 3467). Sechs Tiere zeigten nur eine neurogene Muskelatrophie (ELMI-Nr. 2887, 2892, 3271, 3276, 3356, 3573) und bei drei Hunden war der Muskel unauffällig (ELMI-Nr. 2802, 2836, 3409).

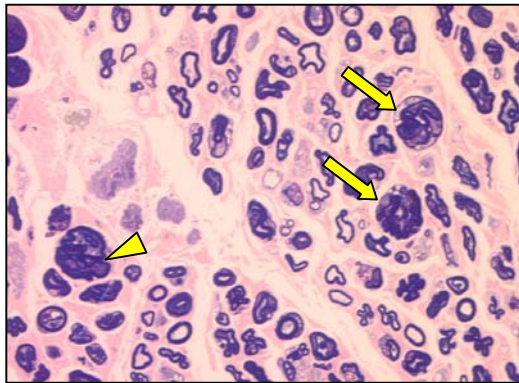


Abb. 8a: exzentrische (Pfeilspitze) und konzentrische (Pfeil) Myelinscheidenverdickungen (362fache Vergr.)



Abb. 8b: Tomakula (Kasten) im Anschluss an einen remyelinisierten Abschnitt (181fache Vergr.)

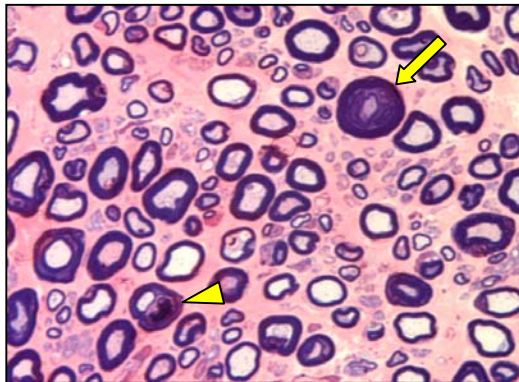


Abb. 8c: exzentrische (Pfeilspitze) und konzentrische (Pfeil) Myelinscheidenverdickungen (587fache Vergr.)

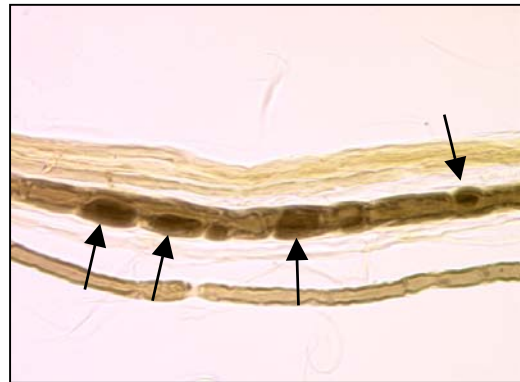


Abb. 8d: exzentrische Myelinscheidenverdickungen (Pfeil) (362fache Vergr.)

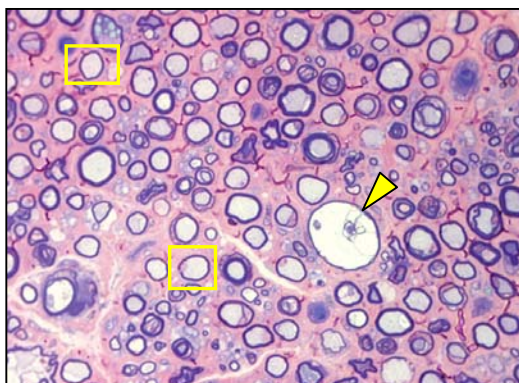


Abb. 8e: zahlreiche remyelinisierte Fasern (Kasten), Faser mit zystischem Myelinscheidenödem (Pfeilspitze) (372fache Vergr.)

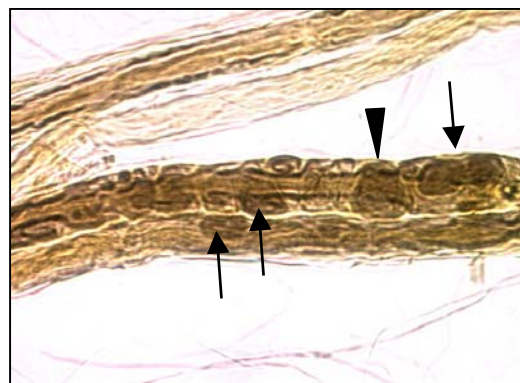


Abb. 8f: konzentrische (Pfeilspitze) und exzentrische (Pfeil) Myelinscheidenverdickungen (362fache Vergr.)

Abb. 8a-f: Charakteristische Nervenläsionen bei Hunden mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

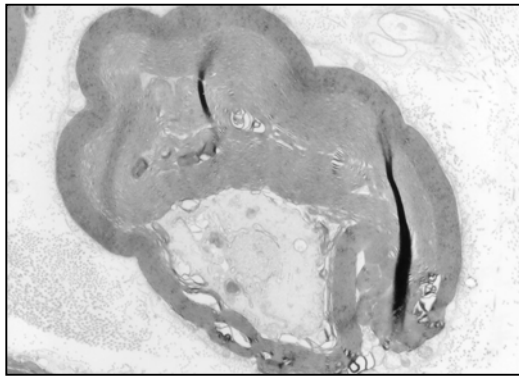


Abb. 9a: Tomakulum (ELMI-Nr. 3057; 1876fache Vergr.)

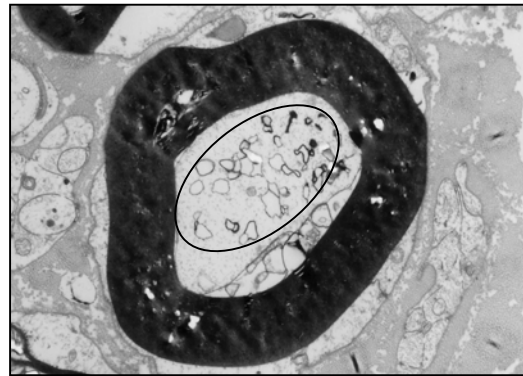


Abb. 9b: internodales hypertrophes Axon-Schwannzell Netzwerk (Ellipse) (ELMI-Nr. 3573; 1785fache Vergr.)

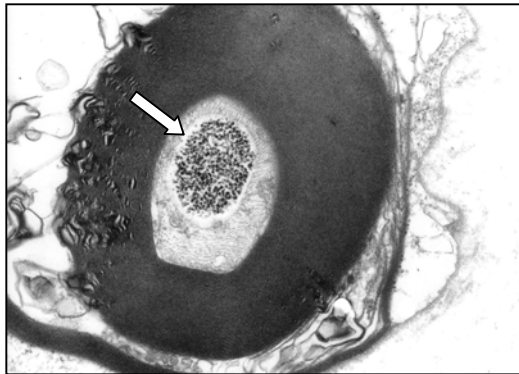


Abb. 9c: intraaxonale Glykogenakkumulation (Pfeil) (ELMI-Nr. 2836; 4788fache Vergr.)

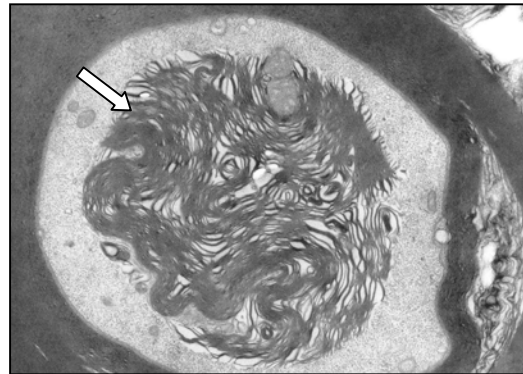


Abb. 9d: intraaxonaler myelinartiger Membranwirbel (Pfeil) (ELMI-Nr. 2893; 3766fache Vergr.)

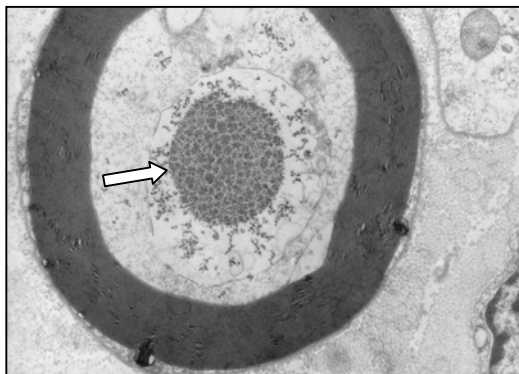


Abb. 9e: parakristalliner axonaler Einschluss (Pfeil) (ELMI-Nr. 2836; 2898fache Vergr.)

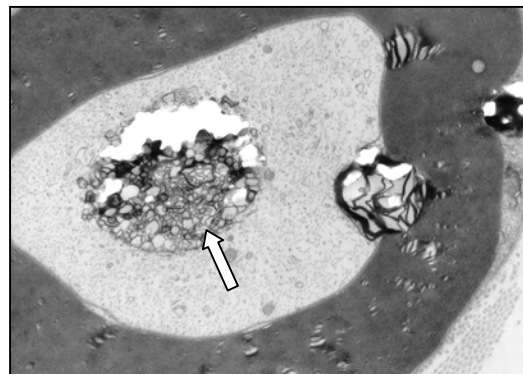


Abb. 9f: multivesikulärer axonaler Einschluss (Pfeil) (ELMI-Nr. 2893; 2898fache Vergr.)

Abb. 9a-f: Elektronenmikroskopische Auffälligkeiten bei Hunden mit NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

### 2.1.1.3 Vergleich zwischen Tieren mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom

Vergleicht man Tiere mit Cushing-Syndrom mit Tieren ohne klinische oder pathologische Anzeichen eines Hyperadrenokortizismus (siehe Abb. 10) so zeigt sich kein Unterschied in der Häufigkeit einer Neuropathie. In beiden Gruppen hatte je ein Tier keine Neuropathie.

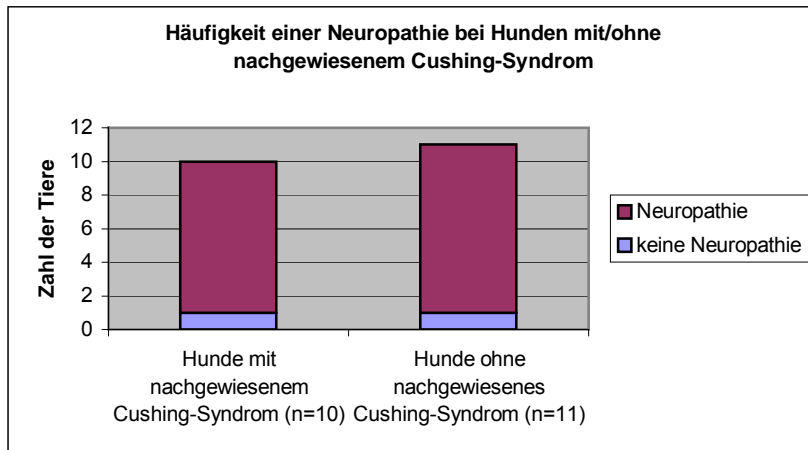


Abb. 10: Vergleich der Häufigkeit einer Neuropathie bei Hunden mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom

Hinsichtlich der Ausprägung der Neuropathie (siehe Abb. 11) zeigten die Tiere mit Cushing-Syndrom ein gehäuftes Auftreten eines mittleren Schweregrades (66,7%), während geringe (11,1%) und hohe (22,2%) Schweregrade weniger häufig auftraten. Tiere ohne nachgewiesenes Cushing-Syndrom zeigten vergleichsweise mehr Fälle mit geringgradiger (20%) und hochgradiger (40%) Neuropathie. Eine mittelgradige Neuropathie kam bei ihnen genauso oft vor wie eine hochgradige (40%). Bei beiden Gruppen kam ein geringer Schweregrad am seltensten vor.

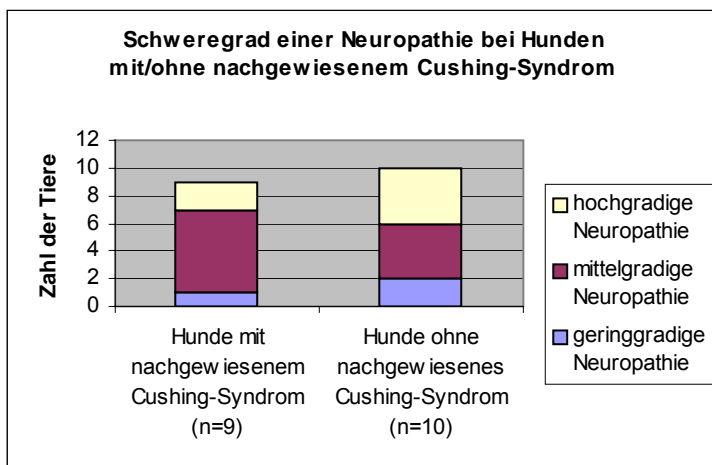


Abb. 11: Vergleich des Schweregrades einer Neuropathie bei Hunden mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom

Vergleicht man den Typ der Neuropathie von Hunden mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom (siehe Abb. 12), so zeigte ein Tier aus jeder Gruppe eine gemischte Neuropathie. Die Tiere ohne nachgewiesenes Cushing-Syndrom wiesen häufiger eine axonale Begleitpathologie bei einer demyelinisierenden Neuropathie auf (40%) als die Tiere mit Cushing-Syndrom (22%).

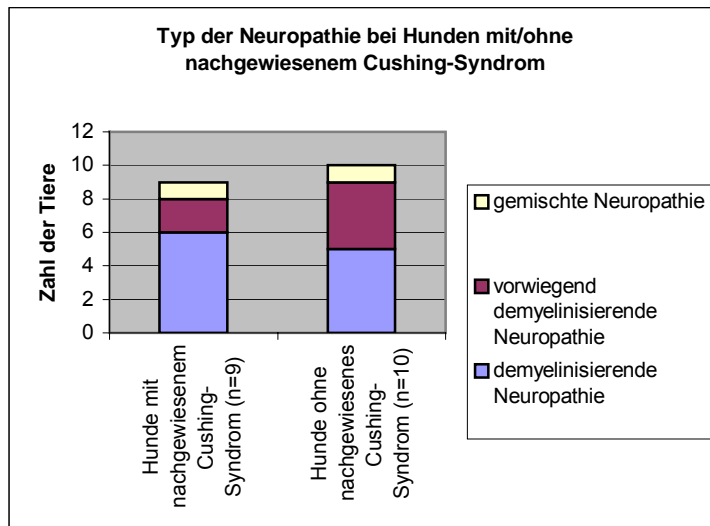


Abb. 12: Vergleich des Typs der Neuropathie bei Hunden mit und ohne nachgewiesenem Cushing-Syndrom

#### 2.1.1.4 Vergleich zwischen Tieren mit und ohne Hyperglykämie

Häufigkeit, Schweregrad und Typ einer Neuropathie bei nachweislich hyperglykämischen und euglykämischen Tieren sind in den Abb. 13-15 dargestellt. Das Durchschnittsalter der hyperglykämischen Tiere betrug 14,3 Jahre, das der euglykämischen 12,6 Jahre.

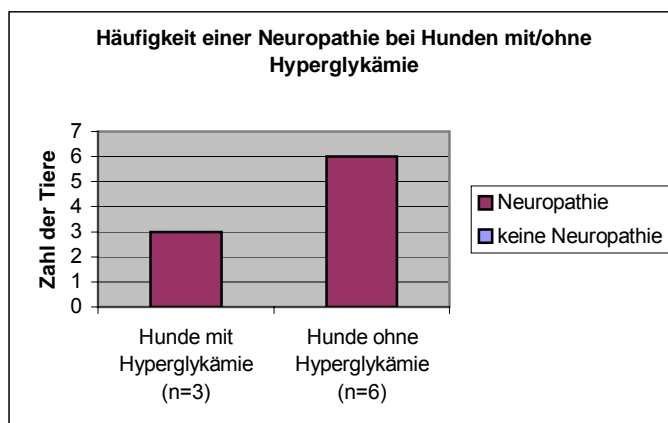


Abb. 13: Häufigkeit einer Neuropathie bei Hunden mit/ohne Hyperglykämie

Sowohl alle hyperglykämischen als auch alle euglykämischen Tiere zeigten eine Neuropathie.



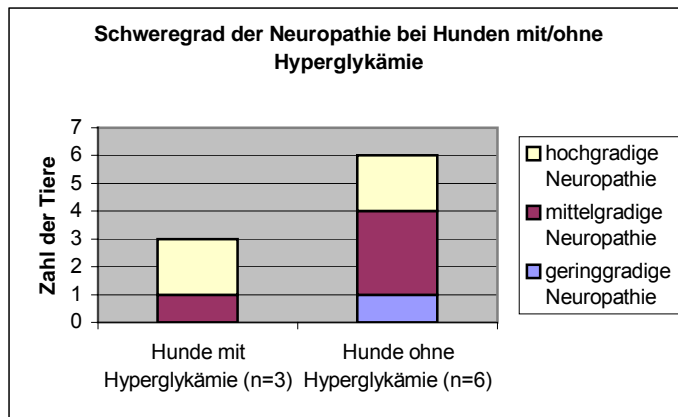


Abb. 14: Schweregrad der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Hyperglykämie

Tiere mit Hyperglykämie wiesen eine deutlich schwerere Neuropathie auf als Tiere ohne. Es zeigten 33,3% der hyperglykämischen Hunde eine mittelgradige Neuropathie und 66,7% eine hochgradige, während eine geringgradige Neuropathie gar nicht vorkam. Dagegen war die Neuropathie bei 16,7% der euglykämischen Hunde von geringer, bei 50% von mittlerer und bei 33,3% von starker Ausprägung.

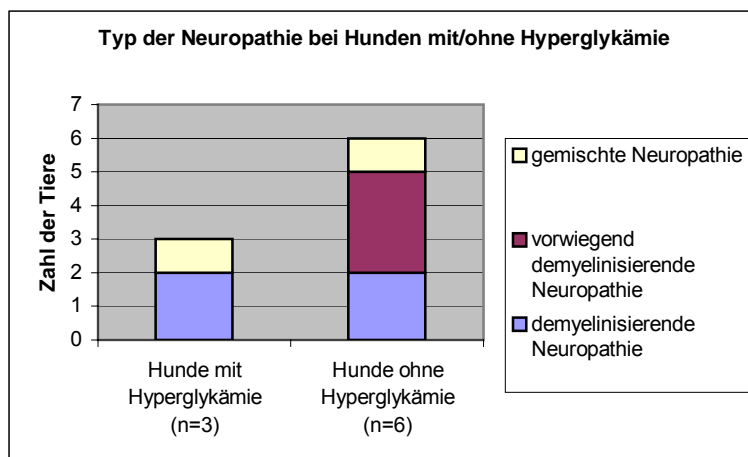


Abb. 15: Typ der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Hyperglykämie

Ein Vergleich des Typs der Neuropathie bei Hunden mit und ohne Hyperglykämie ergab, dass zwei Drittel der euglykämischen Hunde ein mehr oder minder großes Maß an axonaler Begleitpathologie neben den demyelinisierenden Veränderungen aufwiesen, wohingegen dies nur bei einem Drittel der hyperglykämischen Hunde der Fall war.

### 2.1.1.5 Einfluss des Alters auf Auftreten, Schweregrad und Typ einer Neuropathie

In den Abb. 16-18 sind Häufigkeit, Schweregrad und Typ einer Neuropathie bei unterschiedlichen Altersgruppen graphisch dargestellt.

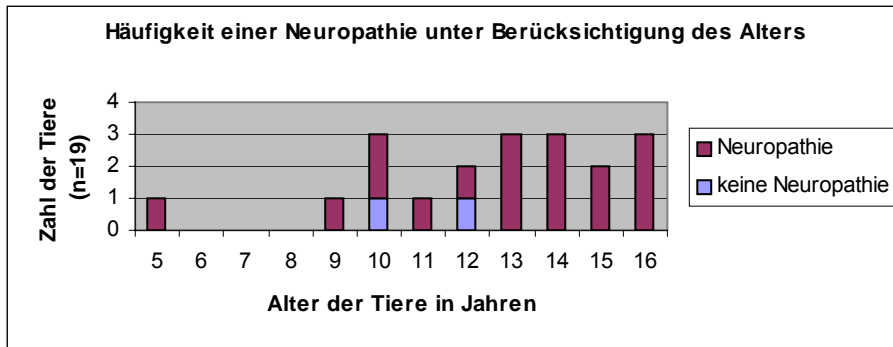


Abb. 16: Häufigkeit einer Neuropathie unter Berücksichtigung des Alters

Das jüngste Tier in dieser Untersuchung war 5 Jahre alt, das älteste 16 Jahre. Der Altersdurchschnitt der 19 Tiere bei denen das Alter bekannt war betrug 12,5 Jahre. Die einzigen zwei Tiere ohne Neuropathie waren 10 und 12 Jahre alt.

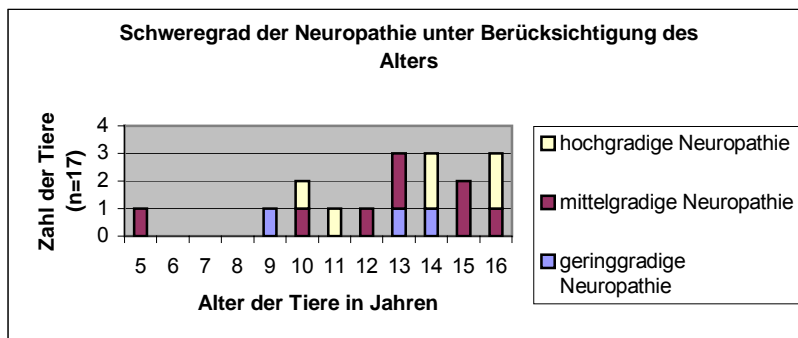


Abb. 17: Schweregrad der Neuropathie unter Berücksichtigung des Alters

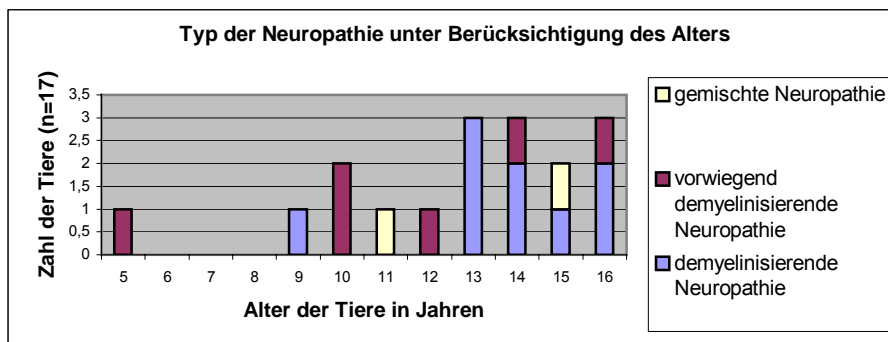


Abb. 18: Typ der Neuropathie unter Berücksichtigung des Alters

Bei Betrachtung der auftretenden Schweregrade und Neuropathietypen unter Berücksichtigung des Alters konnte kein wesentlicher Einfluss des Alters auf Grad und Typ der Neuropathie ausgemacht werden.

## **2.1.2 Untersuchungsergebnisse Pferd**

### **2.1.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung**

Die lichtmikroskopische Untersuchung von Semidünnschnitt und Teasingpräparat des Pferdes mit Cushing-Syndrom ergab eine geringgradige chronische axonale Neuropathie, die durch axonale Atrophie mit sekundären Myelinscheidenanpassungen gekennzeichnet war.

### **2.1.2.2 Ergebnisse der Muskeluntersuchung**

Der untersuchte Muskel zeigte Anzeichen einer geringgradigen neurogenen Atrophie.

Tab. 8 (Teil 1): Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Hunde NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

ELMI-NR.	3067	2892	3573	3072	3645	3467	2893	2802	3070	3276	3271	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	2	-	-	-	-	-	-	1	-	1	
	Wallersche Degeneration	-	2	2		1	2	1	-	2	1	
	atrophische Axone	2	-	-	1	-	-	-	-	2	1	
	regenerative Cluster	2	-	-	-	2	-	-	-	-	1	
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	IMLs	2	-	-	1	1	3	-	-	-	1	2
	gefaltete MS im Querschnitt	1	2	-	2	3	-	1	-	-	-	2
	MS-Längsfalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	3	-	1	-	3	2	-	-	-	-	-
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	De-/Remyelinisierung	2	3	3	2	3	2	2	-	2	2	3
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Aufspaltungen der MS	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	interlamelläre MS-Ödeme	1	3	2	1	3	1	1	-	-	-	-
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	OMLs	2	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	2	1	2	3	1	-	-	1	3	3
	Tomakula	-	-	-	-	2	-	1	-	-	1	-
	SZ-Hypertrophie	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	Onion bulbs	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Faserverlust	2	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-	
endoneurale Leukozyten	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	
ELMI	Glykogen intraaxonal	nd	-	x	x	x	x	-	nd	-	-	x
	Hypertrophie Axon-SZ-Netzwerk	nd	-	x	-	x	x	-	nd	-	x	x
	andere axonale Einschlüsse	nd	x	-	-	-	-	x	nd	-	-	x
Diagnose	Neuropathie	x	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x
	Grad	m	h	m	m	h	g	m	/	m	m	m
	Verlauf	c	c	c	c	c	c	c	/	c	c	c
	Modus	d	d	d	d	d	d	d	/	d	d	d
	Typ	g	d	d	d	vd	d	d	/	vd	d	vd
	Regenerationsbestrebungen	x	x	x	x	x	x	x	/	x	x	x

ELMI: Befunde elektronenmikroskopische Untersuchung; **Befunde:** nd = nicht durchgeführt, 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, x = pathologisch vermehrt, - = kein pathologischer Befund; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** c = chronisch, **Modus:** d = degenerativ, **Typ:** d = demyelinisierend, vd = vorwiegend demyelinisierend, g = gemischt

Tab. 8 (Teil 2): Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Hunde NNR-Adenom/Hypophysenadenom/Cushing-Syndrom

ELMI-NR.	3377	3356	3057	3068	2887	3097	3302	2836	3409	2917	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	1	-	-	-	-	-	-	4/19	
	Wallersche Degeneration	2	1	-	1	-	-	-	1	1	13/19	
	atrophische Axone	-	-	2	-	-	1	-	2	-	7/19	
	regenerative Cluster	-	-	-	2	1	-	-	-	-	5/19	
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14/19	
	IMLs	3	1	-	-	-	2	-	1	-	10/19	
	gefaltete MS im Querschnitt	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6/19	
	MS-Längsfalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/19	
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	2	3	2	-	-	-	-	2	-	8/19	
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/19	
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/19	
	De-/Remyelinisierung	2	3	2	3	3	1	-	2	2	19/19	
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/19	
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/19	
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/19	
	interlamelläre MS-Ödeme	1	1	1	3	-	-	-	1	-	2	13/19
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/19
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18/19
	OMLs	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	4/19
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	3	3	-	2	2	-	-	1	2	3	15/19
	Tomakula	1	2	1	-	-	-	-	-	2	3	8/19
	SZ-Hypertrophie	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	4/19
	Onion bulbs	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	3/19
Faserverlust	-	1	-	2	-	-	-	2	1	2	9/19	
endoneurale Leukozyten	-	x	-	x	x	x	-	-	-	-	5/19	
ELMI	Glykogen intraaxonal	x	x	-	-	x	x	x	-	x	nd	10/19
	Hypertrophie Axon-SZ-Netzwerk	-	-	-	-	-	-	-	-	-	nd	5/19
	andere axonale Einschlüsse	-	-	-	-	x	-	-	-	-	nd	4/19
Diagnose	Neuropathie	x	x	x	x	x	x	-	x	x	x	
	Grad	g	h	h	h	m	g	/	m	m	h	
	Verlauf	c	c	c	c	c	c	/	sa	c	c	
	Modus	d	d	d	d	d	d	/	d	d	d	
	Typ	vd	vd	g	d	d	d	/	d	vd	d	
	Regenerationsbestrebungen	x	x	x	x	x	x	/	x	x	x	

ELMI: Befunde elektronenmikroskopische Untersuchung; **Befunde:** nd = nicht durchgeführt, 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, x = pathologisch vermehrt, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** sa = subakut, c = chronisch, **Modus:** d = degenerativ, **Typ:** d = demyelinisierend, vd = vorwiegend demyelinisierend, g = gemischt

## **2.2 Patienten mit Urämie/Azotämie**

### **2.2.1 Hunde**

#### **2.2.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung**

Die Nervenuntersuchung ergab bei 75% der Hunde (6/8) eine Neuropathie, die in allen Fällen degenerativ und mit Ausnahme eines subakuten Falles chronisch war. Fünf der sechs Hunde zeigten eine axonale und einer eine vorwiegend axonale Neuropathie. Gemischte und demyelinisierende Neuropathien kamen bei keinem der Hunde vor.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung wiesen alle Tiere mit pathologischen Nervenveränderungen Anzeichen axonaler Atrophie auf. Diese umfassten atrophische Axone, sekundäre Myelinscheidenanpassungen, in Form von so genannten Infolded myelin loops (IMLs) und Myelinscheidenfaltungen (siehe Abb. 47a-d), und geclustert auftretende De-/Remyelinisierungen. Eine reaktive Schwannzellhypertrophie trat bei der Hälfte der Tiere auf.

Ein Tier zeigte außerdem eine fokale Axonschwellung als Hinweis auf eine axonale Dystrophie. Drei von sechs Hunden wiesen neben der axonalen Atrophie auch ein unterschiedliches Ausmaß an Wallerscher Degeneration auf, wobei jedoch in keinem Fall ein substantieller Faserverlust zu verzeichnen war. In einem Fall konnten die auftretenden De-/Remyelinisierungserscheinungen nicht eindeutig als geclustert auftretend eingestuft werden, weshalb die Neuropathie in diesem Fall nur als vorwiegend axonal eingestuft wurde. Keiner der Fälle zeigte einen substantiellen Faserverlust. Die Einzelbefunde der Nervenuntersuchung sind in Tab. 9 zusammengefasst.

### 2.2.1.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen

Häufigkeit, Schweregrad und Typ der neuropathologischen Veränderungen bei Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen mit Relevanz für das PNS sind in den Abb. 19-21 dargestellt.

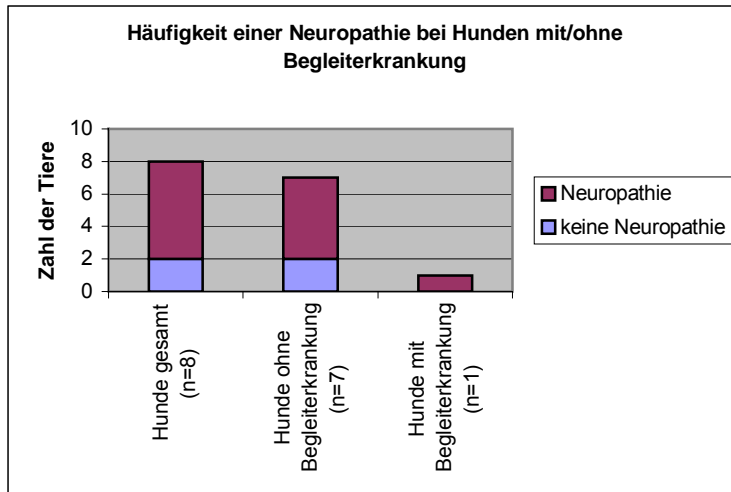


Abb. 19: Häufigkeit einer Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Von den Tieren ohne Begleiterkrankung zeigten fünf von sieben (71%) neuropathische Veränderungen. Der Hund, der neben einer Azotämie eine Hepatopathie, ein malignes Lymphom und ein Lungenkarzinom aufwies, zeigte ebenfalls eine Neuropathie.

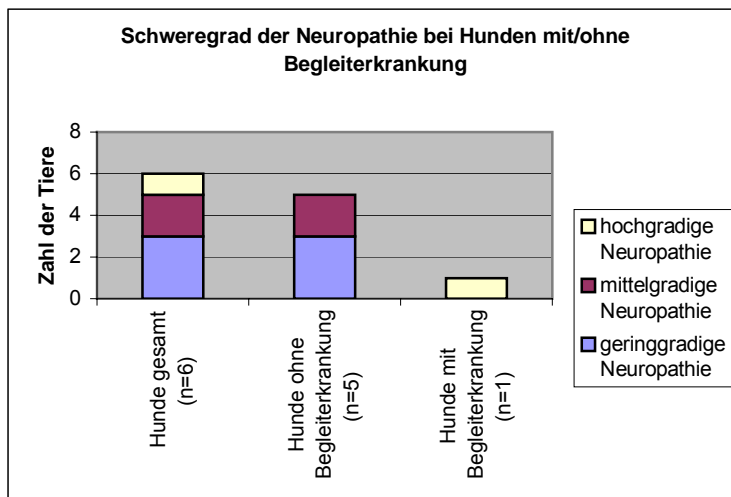


Abb. 20: Schweregrad der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Hinsichtlich des Schweregrades der festgestellten Neuropathie fiel auf, dass die Neuropathie der Tiere ohne Begleiterkrankung stets von geringem oder mittlerem Grad war, wohingegen der einzige Patient mit Begleiterkrankungen eine hochgradige Neuropathie zeigte.

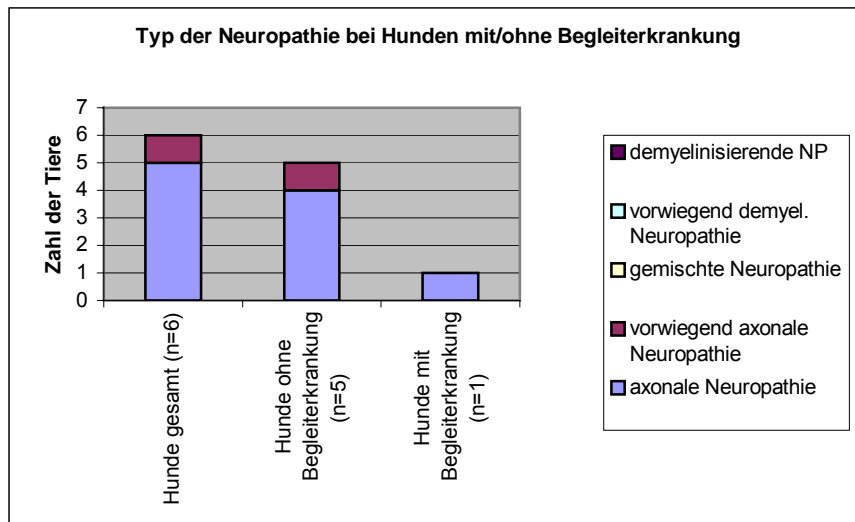


Abb. 21: Typ der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Der Typ der festgestellten Neuropathie war bei 80% der Hunde ohne Begleiterkrankung axonal und bei 20% vorwiegend axonal. Das Tier mit Begleiterkrankungen zeigte ebenfalls eine axonale Neuropathie.

## 2.2.2 Katzen

### 2.2.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Die Nervenuntersuchung der Katzen ergab ein weniger einheitliches Bild als die der Hunde. Es zeigten lediglich 50% der Katzen (8/16) pathologische Nervenveränderungen. Von diesen acht Katzen zeigten drei (37,5%) eine chronische axonale Neuropathie und eine (12,5%) eine akute unifaszikuläre axonale Nervenläsion. Im Gegensatz zur Situation bei den Hunden kamen auch gemischte und demyelinisierende Neuropathien vor. Dabei handelte es sich um zwei Fälle (25%) einer hochgradigen chronischen entzündlichen demyelinisierenden Neuropathie, einen Fall einer geringgradigen gemischten Neuropathie mit einer beginnenden entzündlichen demyelinisierenden und einer degenerativen axonalen Komponente und einen Fall einer chronischen vorwiegend demyelinisierenden Neuropathie. Die vorkommenden Neuropathieformen sind in Abb. 22 dargestellt.



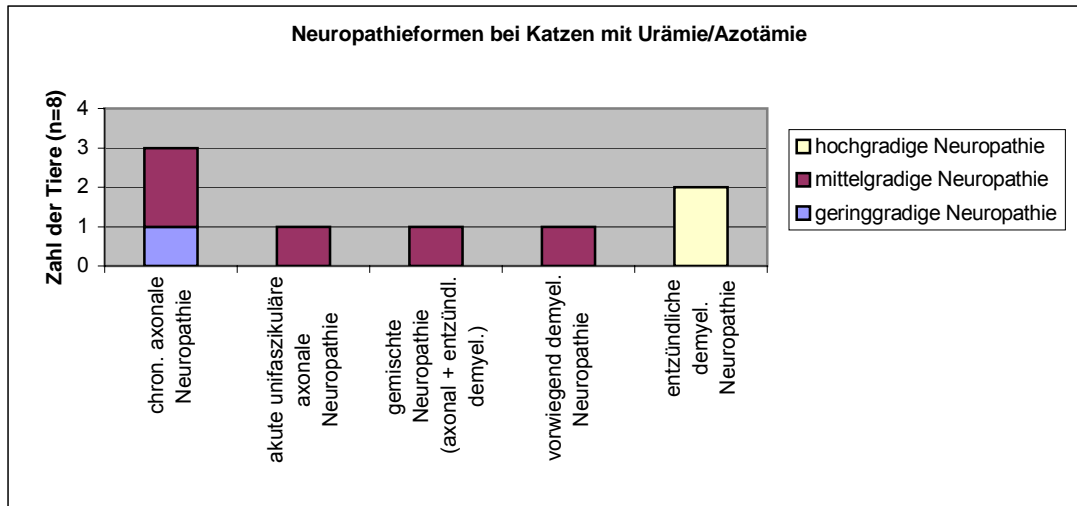


Abb. 22: Auftretende Neuropathien bei Katzen mit Urämie/Azotämie

Die lichtmikroskopische Untersuchung ergab bei den Katzen mit den axonalen Neuropathieformen bei allen Tieren (4/4) Anzeichen einer axonalen Atrophie mit sekundären Myelinscheidenanpassungen (siehe Abb. 23a,b), die bei zwei von vier Tieren mit geclustert auftretenden De-/Remyelinisierungsvorgängen einherging. In einem Fall wurde die axonale Atrophie von einem geringen Maß an Wallerscher Degeneration begleitet, wohingegen bei einem anderen Tier unifaszikulär auftretende Wallersche Degenerationen den Hauptbefund darstellten. Eines der Tiere mit chronischer axonaler Atrophie wies intraaxonale Einschlüsse als Zeichen einer axonalen Dystrophie auf. Anzeichen axonaler Regeneration waren in keinem der Fälle sichtbar.

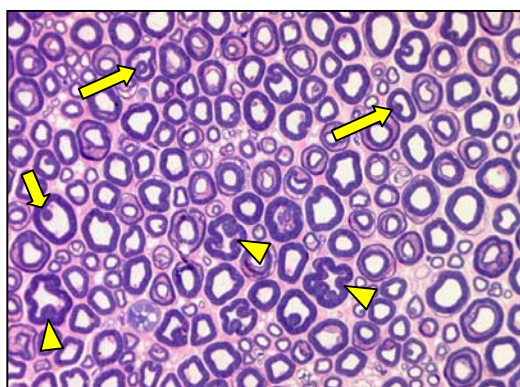


Abb. 23a: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Vergr.)

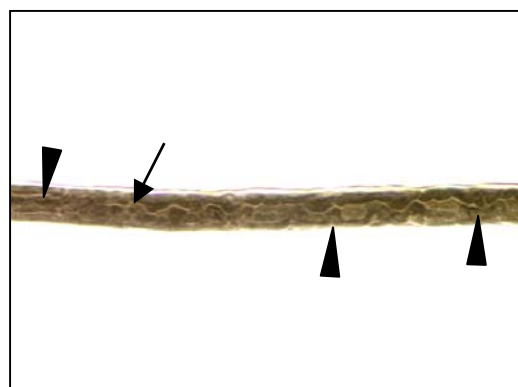


Abb. 23b: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Vergr.)

Abb. 23a,b: Axonale Neuropathie bei Katzen mit Urämie/Azotämie

Von den Tieren mit demyelinisierenden Neuropathieformen zeigte eines degenerative Myelinscheidenveränderungen, die von mäßig vielen Wallerschen Degenerationen begleitet wurden, während zwei Tiere eine entzündliche Demyelinisierung aufwiesen (siehe Abb. 24a-d). Diese war durch eine hochgradige Infiltration des Endoneuriums mit lymphohistiozytären Zellen in Verbindung mit dem Auftreten von zellvermittelten Demyelinisierungsvorgängen, dem so genannten Myelin stripping, gekennzeichnet. Bei beiden Tieren waren neben De- und Remyelinisierungsvorgängen sowohl interlamelläre Aufspaltungen der Myelinscheide, zumeist mit Ödembildung (Bubbles), als auch fokale Myelinscheidenverdickungen, die bei einem Tier sogar die Ausmaße von Tomakula erreichten, zu verzeichnen. Remyelinisierungsvorgänge als Zeichen von Regenerationsbemühungen waren bei allen Katzen mit demyelinisierenden Neuropathieformen vorhanden und eine der Katzen mit hochgradiger entzündlicher Neuropathie zeigte daneben auch Anzeichen axonaler Regeneration in Form von regeneratorschen Clustern.

Das Tier mit der gemischten Neuropathie wies einerseits deutliche Zeichen einer axonalen Atrophie mit sekundärer Myelinscheidenanpassung als auch eine beginnende entzündliche Demyelinisierung auf. Die entzündliche Demyelinisierung wird als beginnend betrachtet, da eine deutliche lymphohistiozytäre Infiltration des Endoneuriums als auch vereinzelt eine zellvermittelte Demyelinisierung festzustellen waren, ausgedehnte De-/Remyelinisierungsprozesse jedoch fehlten. Die Untersuchungsergebnisse der Nervenuntersuchung der Einzeltiere sind in Tab. 10 zusammengefasst.

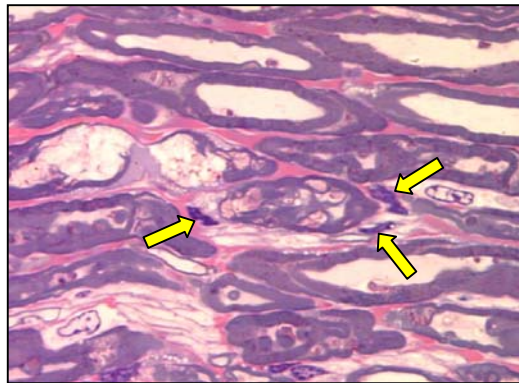


Abb. 24a: Lymphozyten (Pfeil) in Schmidt-Lantermanschen Kerben (570fache Vergr.)



Abb. 24b: Lymphozyt (Pfeil) in Schmidt-Lantermanscher Kerbe (570fache Vergr.)

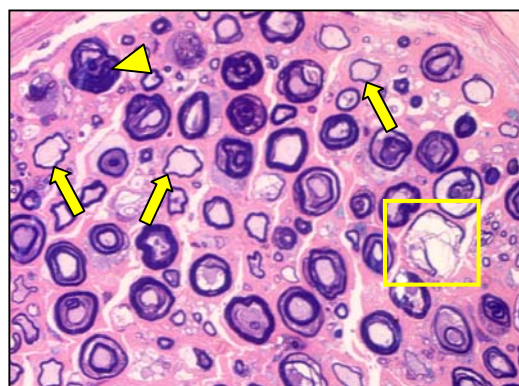


Abb. 24c: De-/Remyelinisierung (Pfeil), exzentrische Myelinscheidenverdickung (Pfeilspitze), Bubble (Kasten) (362fache Vergr.)

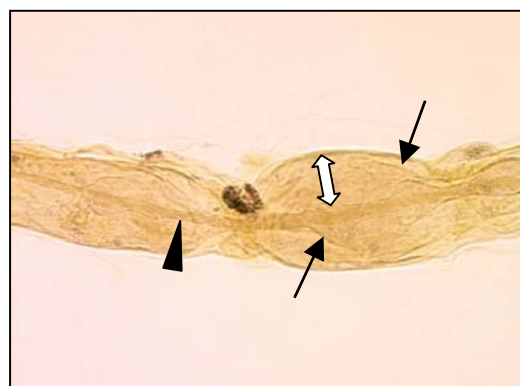


Abb. 24d: zystisches interlamelläres Myelinscheidenödem (Doppelpfeil) (Pfeilspitze: Axon, Pfeil: Myelinlamellen) (570fache Vergr.)

Abb. 24a-d: Entzündliche demyelinisierende Neuropathie bei Katzen mit Urämie/Azotämie

### 2.2.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen

Von den 16 Katzen der Gesamtgruppe waren neun frei von Begleiterkrankungen mit möglichem Einfluss auf das PNS, während sieben PNS-relevante Begleiterkrankungen aufwiesen. Hierbei handelte es sich um drei Tiere mit Tumor (eines mit Gallengangskarzinom, eines mit malignem Lymphom und eines mit Oligodendrogliom und kleinherdigem Adenokarzinom der Lunge), zwei Tiere mit Hepatopathie, ein Tier mit Pankreatitis und ein Tier mit Hepatopathie, Pankreatitis und Hirntumor.

Häufigkeit, Schweregrad und Form der Neuropathie bei Katzen mit und ohne PNS-relevanten Begleiterkrankungen sind in den Abb. 25-27 dargestellt.

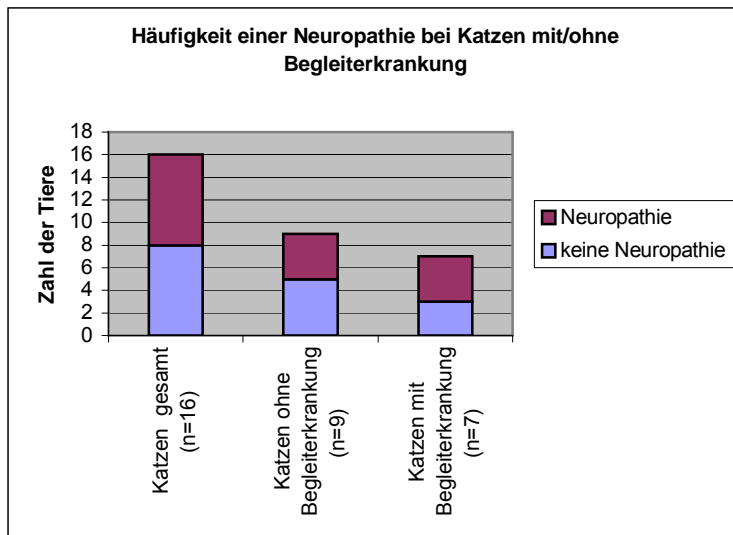


Abb. 25: Häufigkeit einer Neuropathie bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Verglichen mit den Tieren ohne Begleiterkrankung, die in 44% der Fälle eine Neuropathie aufwiesen, zeigten die Tiere mit Begleiterkrankung mit 57% der Fälle etwas häufiger eine Neuropathie.

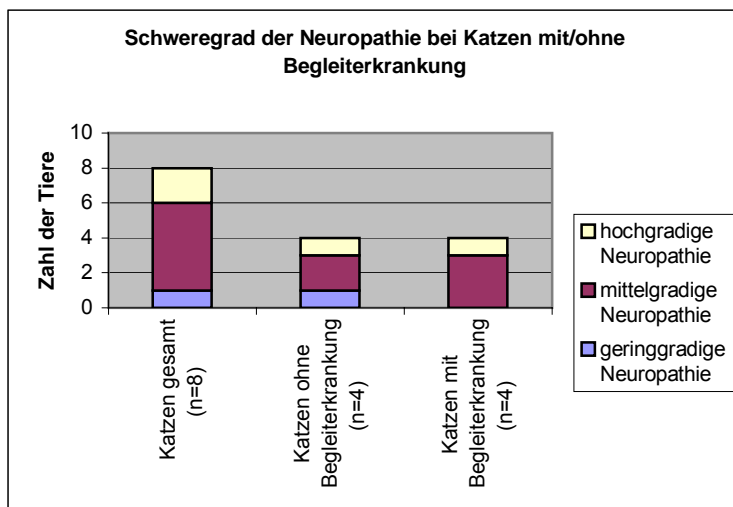


Abb. 26: Schweregrad der Neuropathie bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Der einzige Unterschied im Grad der Neuropathie zwischen Tieren mit Begleiterkrankung und Tieren ohne bestand darin, dass bei den Tieren ohne Begleiterkrankung auch ein Fall einer geringgradigen Neuropathie auftrat, was bei den Tieren mit Begleiterkrankung nicht der Fall war. Von den Tieren mit Begleiterkrankung zeigte dafür ein Tier mehr eine mittelgradige Neuropathie, doch war die Anzahl hochgradiger Nervenläsionen in beiden Gruppen gleich.

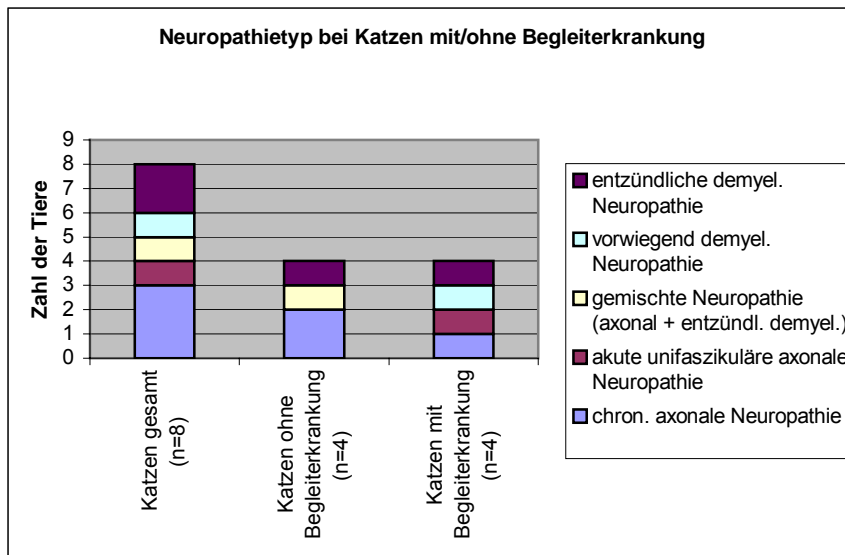


Abb. 27: Neuropathietyp bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Vergleicht man die auftretenden Neuropathieformen von Katzen mit und ohne Begleiterkrankung, so stellt man fest, dass bei den Tieren ohne Begleiterkrankung eigentlich nur zwei Grundformen vorkamen, nämlich eine degenerative axonale und eine entzündliche demyelinisierende Neuropathie, sowie eine Mischform aus den beiden. Beide Neuropathieformen kamen auch bei den Tieren mit Begleiterkrankungen vor, eine Mischform trat jedoch nicht auf. Daneben waren noch zwei andere Neuropathieformen zu verzeichnen. Es handelte sich hierbei um ein Tier mit einer akuten unifaszikulären axonalen Neuropathie und ein Tier mit einer degenerativen vorwiegend demyelinisierenden Erkrankung. Die Verteilung der Neuropathieformen auf die einzelnen Begleiterkrankungen ist Abb. 28 zu entnehmen.

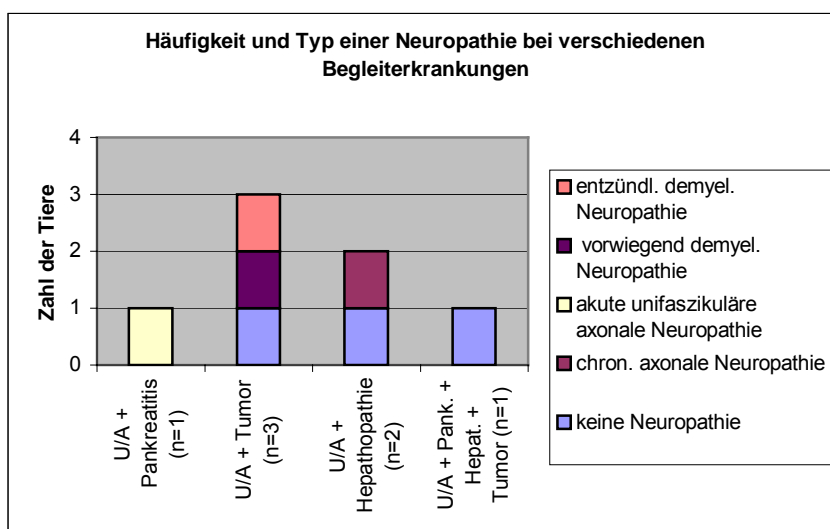


Abb. 28: Häufigkeit einer Neuropathie und Neuropathietypen bei Katzen mit Urämie/Azotämie und verschiedenen PNS-relevanten Begleiterkrankungen

Interessant ist hierbei, dass die beiden demyelinisierenden Neuropathien bei zwei Tieren mit Tumor auftraten. Am auffälligsten ist jedoch, dass das einzige Tier mit drei PNS-relevanten Begleiterkrankungen keine Neuropathie aufwies.

Tab. 9: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Hunde mit Urämie/Azotämie

ELMI-NR.	2921	2978	3055	2932	3118	3319	3060	3053	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	-	-	-	-	1	1/6	
	Wallersche Degeneration	-	2	3	-	1	-	-	3/6	
	atrophische Axone	-	-	2	-	-	1	-	3/6	
	regenerative Cluster	-	-	-	-	-	-	1	1/6	
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	6/6	
	IMLs	3	2	3	-	3	3	-	2	6/6
	gefaltete MS im Querschnitt	-	-	2	-	-	-	-	2	2/6
	MS-Längsfalten	-	-	-	-	1	-	-	-	1/6
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	3	-	2	-	-	1	-	-	3/6
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	geclusterte De-/Remyelinisierung	1	-	-	-	2	-	-	-	2/6
	De-/Remyelinisierung	-	1	-	-	-	-	-	-	1/6
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	-	-	1/6
	interlamelläre MS-Ödeme	-	1	-	-	-	-	-	-	1/6
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	-	1/6
	OMLs	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	-	-	-	-	-	-	1	1/6
	Tomakula	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	SZ-Hypertrophie	-	-	2	-	3	1	-	-	3/6
	Onion bulbs	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6
Faserverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	0/6	
endoneurale Leukozyten	-	-	0-3	-	2	-	-	-	2/6	
Diagnose	Neuropathie	x	x	x	-	x	x	-	x	
	Grad	g	g	m	/	m	g	/	h	
	Verlauf	c	sa	c	/	c	c	/	c	
	Modus	d	d	d	/	d	d	/	d	
	Typ	a	va	a	/	a	a	/	a	
Regenerationsbestrebungen	-	-	-	/	-	-	/	x		

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** sa = subakut, c = chronisch; **Modus:** d = degenerativ; **Typ:** a = axonal, va = vorwiegend axonal

Tab. 10: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Katzen mit Urämie/Azotämie

ELMI-NR.	3475	3373	3324	3277	3268	3095	3385	2946	3482	3278	2997	3104	3483	2986	2953	2992	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/8	
	Wallersche Degeneration	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0-2	1	-	2	-	4/8	
	atrophische Axone	-	1	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	4/8
	regenerative Cluster	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1/8
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7/8
	IMLs	-	3	3	-	-	-	3	-	1	2	-	1	3	-	-	-	7/8
	gefaltete MS im Querschnitt	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	3/8
	MS-Längsfalten	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/8
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	-	-	2	-	-	-	3	-	3	2	-	-	1	-	-	-	5/8
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/8
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2/8
	De-/Remyelinisierung	-	-	-	-	-	-	1	-	3	-	-	-	3	-	2	-	4/8
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/8
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	0-1	-	1	-	-	-	2	-	-	-	3/8
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3/8
	interlamelläre MS-Ödeme	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	-	-	2	-	-	-	3/8
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1/8
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3/8
	OMLs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1/8
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	2/8
	Tomakula	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1/8
	SZ-Hypertrophie	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/8
	Onion bulbs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/8
	Faserverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	0-2	-	-	-	-	-	-	-	1/8
	endoneurale Leukozyten	-	-	-	-	-	-	3	-	3	-	-	-	3	-	0-2	-	4/8
	Diagnose	Neuropathie	-	x	x	-	-	-	x	-	x	x	-	x	x	-	x	-
Grad		/	g	m	/	/	/	m	/	h	m	/	m	h	/	m	/	
Verlauf		/	c	c	/	/	/	c	/	c	c	/	a	c	/	c	/	
Modus		/	d	d	/	/	/	e+d	/	e	d	/	d	e	/	d-	/	
Typ		/	a	a	/	/	/	g	/	d	a	/	a	d	/	vd	/	
Regenerationsbestrebungen		/	-	-	/	/	/	x	/	x	-	/	-	x	/	x	/	

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** a = akut, c = chronisch; **Modus:** d = degenerativ, e = entzündlich; **Typ:** a = axonal, d= demyelinisierend, vd = vorwiegend demyelinisierend, g = gemischt

## 2.3 Patienten mit Hepatopathie

### 2.3.1 Hunde mit Hepatopathie

#### 2.3.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Die Gesamtgruppe der Hunde mit Hepatopathie zeigte bei der Nervenuntersuchung in vier von sechs Fällen eine Neuropathie, die stets chronisch und degenerativ war. Dabei lag in drei von vier Fällen eine axonale Pathologie und in einem Fall eine vorwiegend axonale Pathologie vor, deren Ausprägung bei zwei Tieren geringgradig, bei einem mittelgradig und bei einem hochgradig war. Demyelinisierende Neuropathien kamen nicht vor.

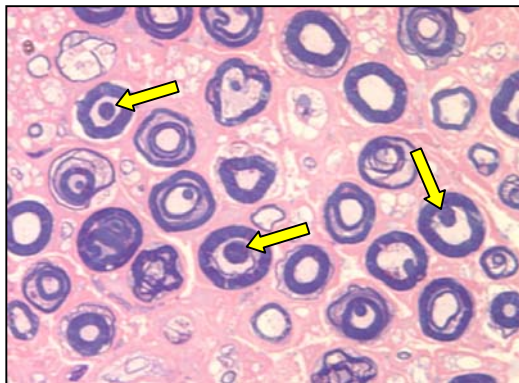


Abb. 29a: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) (570fache Verg.)

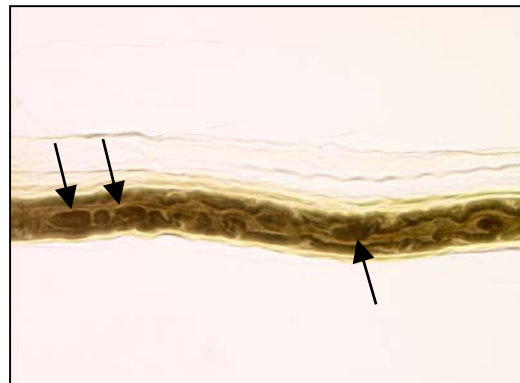


Abb. 29b: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) (362fache Verg.)



Abb. 29c: Myelinzwiebel als Anzeichen einer Wallerschen Degeneration (Pfeil) (570fache Verg.)

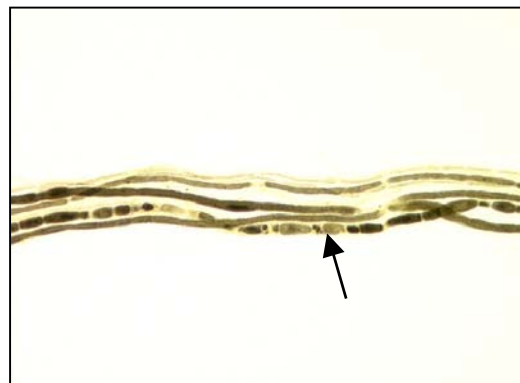


Abb. 29d: Faser mit Wallerscher Degeneration (Pfeil) (90fache Verg.)

Abb. 29a-d: Axonale Neuropathie bei Hunden mit Hepatopathie



Die pathologischen Veränderungen in dieser Gruppe umfassten einen Fall mit Wallerscher Degeneration, Faserverlust und axonaler Regeneration, einen Fall mit sekundärer De-/Remyelinisierung infolge axonaler Atrophie, begleitet von Wallerscher Degeneration, einen Fall mit axonaler Atrophie und Wallerscher Degeneration, der daneben milde myelinopathische Veränderungen in Form von knotigen fokalen Myelinscheidenverdickungen zeigte, und einen Fall mit hochgradiger axonaler Atrophie, einer fokalen Axonschwellung als Hinweis auf eine axonale Dystrophie und axonaler Regeneration. Die Ergebnisse der Nervenuntersuchung sind in Tab. 10 zusammengefasst. Eine Übersicht über die pathologischen Nervenveränderungen in dieser Gruppe gibt Abb. 29.

### 2.3.1.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen

Häufigkeit, Schweregrad und Typ der Neuropathie bei Hunden mit und ohne Begleiterkrankungen mit Relevanz für das PNS sind in den Abb. 30-32 dargestellt.

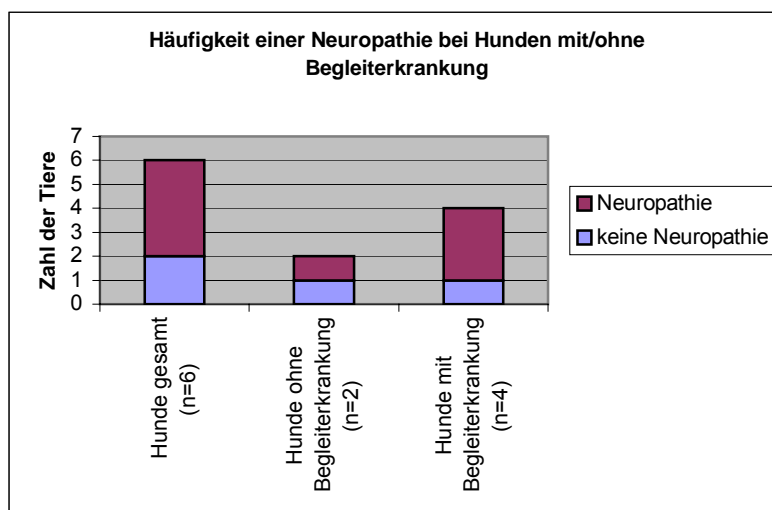


Abb. 30: Häufigkeit einer Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Von den zwei Hunden ohne Begleiterkrankung zeigte einer eine Neuropathie und von den Hunden mit Begleiterkrankung drei von vier.

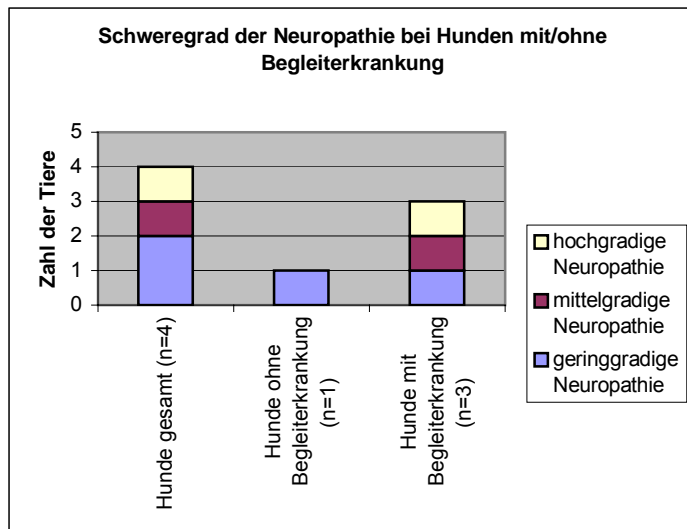


Abb. 31: Schweregrad der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Der Hund ohne Begleiterkrankung zeigte eine geringgradige Neuropathie, während bei den Hunden mit Begleiterkrankung je eine gering-, eine mittel- und eine hochgradige Neuropathie vorkam.

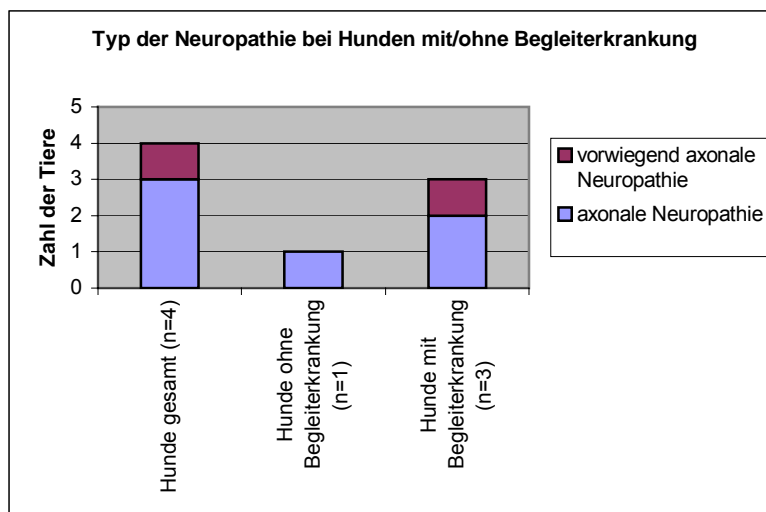


Abb. 32: Typ der Neuropathie bei Hunden mit/ohne Begleiterkrankung

Eine axonale Neuropathie kam in beiden Gruppen vor, wohingegen eine vorwiegend axonale Neuropathie nur bei einem Tier mit Begleiterkrankung vorkam.

## 2.3.2 Katzen mit Hepatopathie

### 2.3.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Von 16 Katzen mit Hepatopathie zeigten sieben (44%) bei der Nervenuntersuchung eine Neuropathie. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um eine gering- bis mittelgradige axonale

Läsion, in einem Fall um einen mittelgradigen degenerativen demyelinisierenden und in einem Fall um einen hochgradigen entzündlichen demyelinisierenden Prozess.

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung traten bei fünf Tieren Anzeichen einer axonalen Atrophie in Form von atrophischen Axonen (2/5), sekundären Myelinscheidenanpassungen (5/5) und sekundären De- und Remyelinisierungen (4/5) auf (siehe Abb. 33a-d). Diese wurden bei drei Tieren von Wallerschen Degenerationen begleitet. Ein Tier zeigte Zeichen axonaler Regeneration.

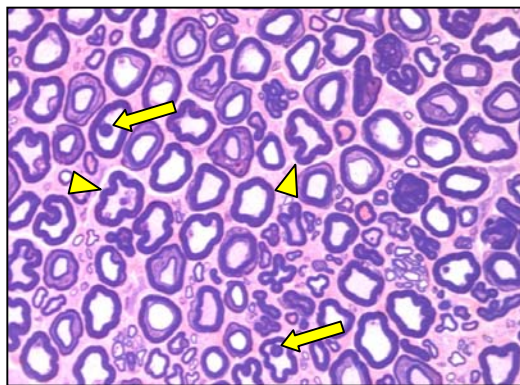


Abb. 33a: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Verg.)

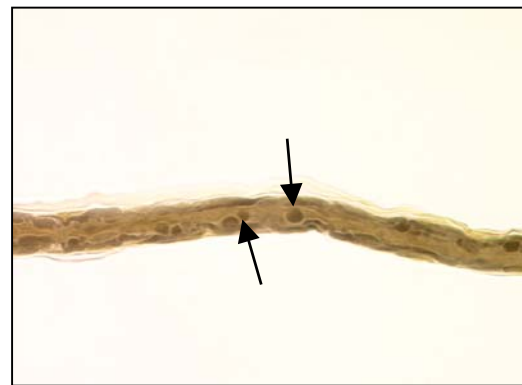


Abb. 33b: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) (362fache Verg.)

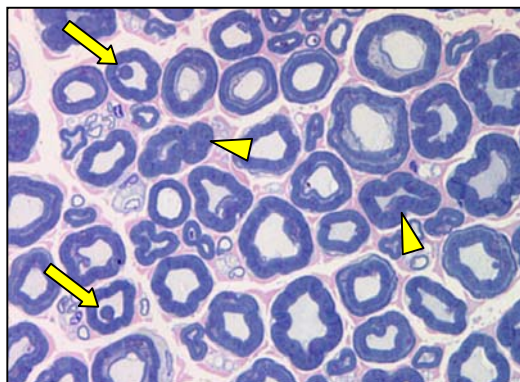


Abb. 33c: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (570fache Verg.)

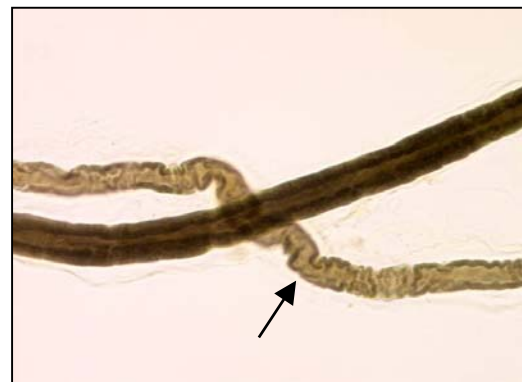


Abb. 33d: Faser mit deutlicher Myelinscheidenfaltung (Pfeil) (362fache Verg.)

Abb. 33a-d: Axonale Neuropathie bei Katzen mit Hepatopathie

Bei den beiden Tieren mit demyelinisierenden Neuropathien konnten bei einem Tier primäre De- und Remyelinisierungen und bei dem anderen entzündliche Demyelinisierungen mit begleitenden myelinopathischen Veränderungen in Form von knotigen Myelinscheidenverdickungen und Tomakula verzeichnet werden. Dieses Tier wies Regenerationsbemühungen sowohl im Sinne von Remyelinisierung als auch von

regeneratorischen Clustern auf. Darüber hinaus waren intraaxonale Einschlüsse als Hinweis auf eine axonale Dystrophie vorhanden. Die Einzelbefunde der Tiere sind in Tab. 11 zusammengefasst.

### 2.3.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Ikterus

Die Häufigkeit einer Neuropathie bei Katzen mit Ikterus war 30% und bei Katzen ohne Ikterus 67%. Auch ein höherer Schweregrad der Neuropathie war bei Tieren ohne Ikterus zu verzeichnen. Es kamen nur mittel- und hochgradige Neuropathien vor, wobei die Mehrzahl der Tiere (3/4) eine mittelgradige Neuropathie hatte. Eine hochgradige Neuropathie war bei Tieren mit Ikterus gar nicht zu verzeichnen und die Mehrzahl der Katzen (2/3) zeigte lediglich einen geringen Schweregrad neuropathischer Veränderungen (siehe Abb. 34).

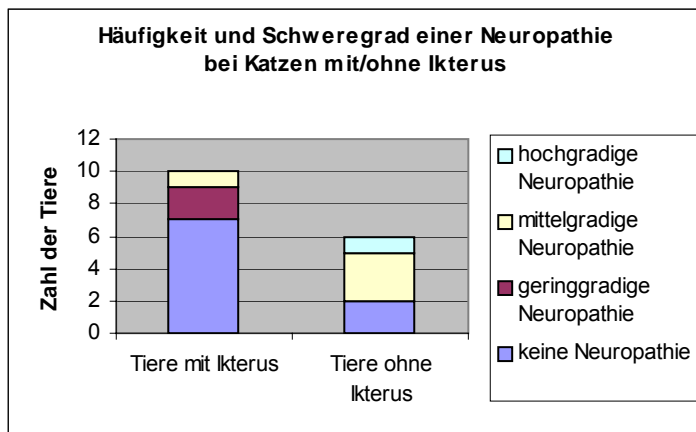


Abb. 34: Häufigkeit und Schweregrad einer Neuropathie bei Katzen mit/ohne Ikterus

### 2.3.2.3 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen

Die Gruppe der Katzen mit Hepatopathie bestand aus sechs Tieren ohne weitere PNS-relevante Erkrankung und zwei Katzen mit Azotämie, zwei Katzen mit Pankreatitis, drei Katzen mit Tumor (eine mit Gallengangskarzinom, eine mit malignem Lymphom und eine mit Mesotheliom und malignem Melanom), und drei Katzen mit mehr als einer Begleiterkrankung (eine mit Verdacht auf Diabetes mellitus und Adenokarzinom des Pankreas, eine mit Hyperthyreose und Tumor und eine mit Azotämie, Pankreatitis und Meningeom). Häufigkeit, Schweregrad und Form der Neuropathie bei Katzen mit und ohne PNS-relevanten Begleiterkrankungen sind in den Abb. 35-37 dargestellt.

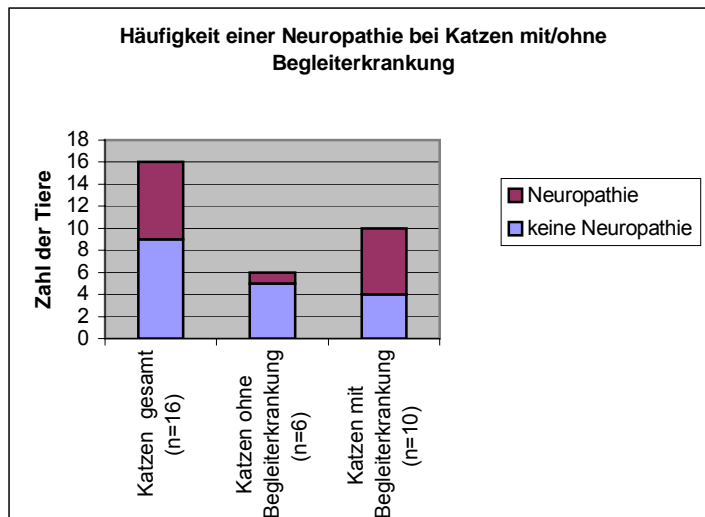


Abb. 35: Häufigkeit einer Neuropathie bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Bei getrennter Betrachtung der Tiere mit und ohne PNS-relevanter Begleiterkrankung kam eine Neuropathie bei einem von sechs Tieren ohne Begleiterkrankung (17%) und bei sechs von zehn Tieren mit Begleiterkrankung (60%) vor.

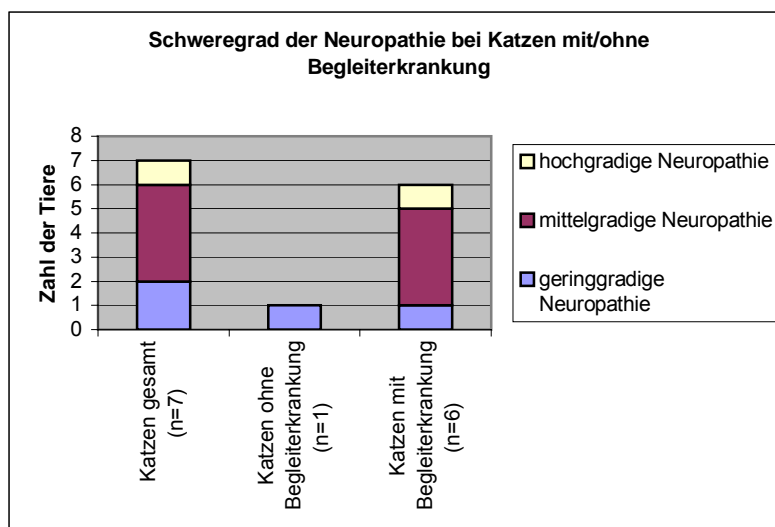


Abb. 36: Schweregrad der Neuropathie bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Das einzige Tier ohne Begleiterkrankung mit Neuropathie zeigte eine geringe Ausprägung der Nervenläsion, wohingegen von den Tieren mit Begleiterkrankung nur eines (17%) eine geringgradige und eines (17%) eine hochgradige Neuropathie aufwiesen und die Mehrzahl der Tiere (67%) eine mittelgradige Neuropathie hatte.

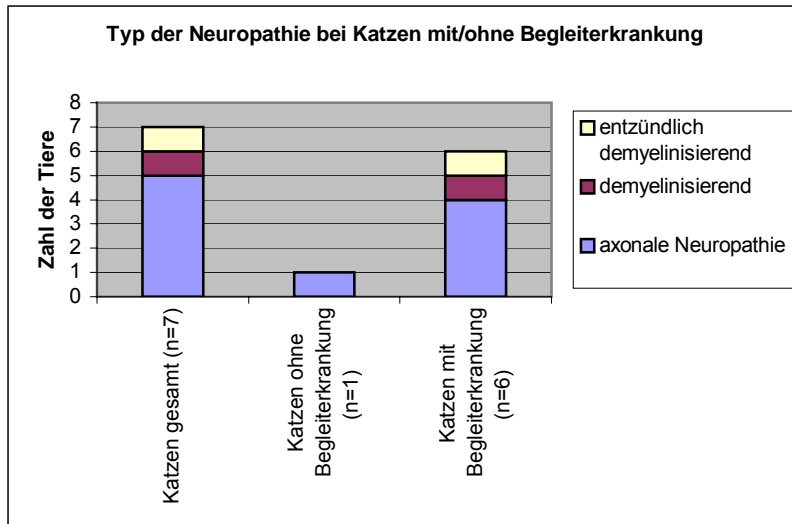


Abb. 37: Typ der Neuropathie bei Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Das einzige Tier ohne Begleiterkrankung, wie auch die Mehrzahl der Tiere mit Begleiterkrankung (67%) hatten eine axonale Neuropathie. Jeweils ein Tier mit Begleiterkrankung zeigte eine degenerative demyelinisierende und eine entzündliche demyelinisierende Neuropathie. Bei beiden Tieren handelte es sich um Tiere mit Hepatopathie und Tumor.

Die Häufigkeit einer Neuropathie je nach auftretender Begleiterkrankung ist Abb. 38 zu entnehmen.

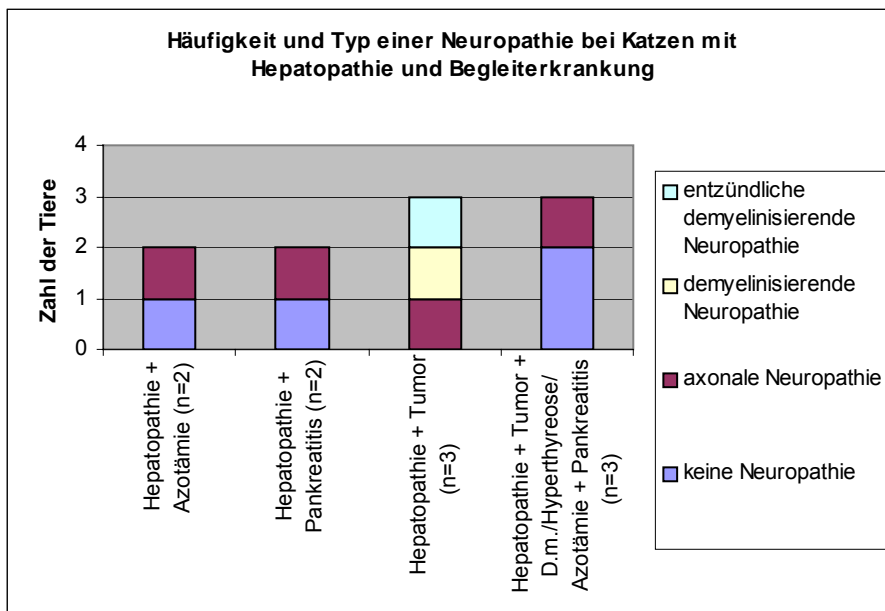


Abb. 38: Häufigkeit und Typ einer Neuropathie bei Katzen mit Hepatopathie und Begleiterkrankung

Am häufigsten kam eine Neuropathie bei Tieren mit Hepatopathie und Tumor vor (3/3), am seltensten bei Tieren mit Hepatopathie, Tumor und ein oder zwei weiteren Erkrankungen (1/3). Das Tier mit den meisten PNS-relevanten Erkrankungen (Hepatopathie, Tumor, Azotämie und Pankreatitis) hatte keine Neuropathie.

### **2.3.3 Pferd mit Hepatopathie**

#### **2.3.3.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung**

Es wurde ein Pferd mit Parasitengranulomen in der Leber und einer mittelgradigen lymphozytären perivaskulären interstitiellen Hepatitis untersucht. Dieses Tier zeigte bei der lichtmikroskopischen Untersuchung mehrere hypomyelinisierte Fasern ohne auffällig kurze Internodien oder Zeichen einer De-/Remyelinisierung. Der Hauptbefund war eine deutliche Erhöhung lymphohistiozytärer Zellen im Endoneurium. Das gleiche Bild konnte bei der Elektronenmikroskopie gesehen werden, zuzüglich zweier vollkommen demyelinisierter Axone. Auffällig war das Auftreten von ein oder zwei Histozyten, die sich in direktem Kontakt mit Remakzellen befanden. Die endoneuralen Gefäße waren unauffällig. Mangels Anzeichen einer wirklichen Schädigung des Neuroparenchyms wurde die Veränderung als geringgradige interstitielle Neuritis eingestuft.

Tab. 10: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Hunde mit Hepatopathie

ELMI-NR.	3481	2955	3391	3116	3069	3053	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	-	-	-	1	1/4
	Wallerische Degeneration	-	1	1	1	-	-	3/4
	atrophische Axone	-	-	-	-	-	3	1/4
	regenerative Cluster	-	3	-	-	-	1	2/4
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	2/4
	IMLs	-	-	-	3	-	2	2/4
	gefaltete MS im Querschnitt	-	-	-	-	-	2	1/4
	MS-Längsfalten	-	-	-	-	-	-	0/4
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	-	-	-	-	-	-	0/4
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	0/4
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	1	-	-	-	1/4
	De-/Remyelinisierung	-	-	-	-	-	-	0/4
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	0/4
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	0/4
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	0/4
	interlamelläre MS-Ödeme	-	-	-	1	-	-	1/4
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	1	-	-	1/4
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	0/4
	OMLs	-	-	1	-	-	-	1/4
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	-	1	2	-	1	3/4
	Tomakula	-	-	-	-	-	-	0/4
	SZ-Hypertrophie	-	-	-	-	-	-	0/4
	Onion bulbs	-	-	-	-	-	-	0/4
	Faserverlust	-	1	-	-	-	-	1/4
	endoneurale Leukozyten	-	-	-	-	-	-	0/4
	Diagnose	Neuropathie	-	x	x	x	-	x
Grad		/	g	g	m	/	h	
Verlauf		/	c	c	c	/	c	
Modus		/	d	d	d	/	d	
Typ		/	a	a	va	/	a	
Regenerationsbestrebungen		/	x	-	-	/	x	

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** c = chronisch; **Modus:** d = degenerativ; **Typ:** a = axonal, va = vorwiegend axonal



Tab. 11: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Katzen mit Hepatopathie

ELMI-NR.	3039	2957	3383	3387	2929	3009	3278	2997	2937	3147	3505	2970	3012	3098	3549	2992	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2/7	
	Wallersche Degeneration	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	2	1	-	1	-	5/7	
	atrophische Axone	-	-	-	2	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2/7
	regenerative Cluster	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	-	-	-	2/7
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7/7
	IMLs	-	-	-	2	-	-	2	-	-	2	2	-	1	-	2	-	6/7
	gefaltete MS im Querschnitt	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1/7
	MS-Längsfalten	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2/7
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	1	-	-	2	-	4/7
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-	2	-	4/7
	De-/Remyelinisierung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3	2	-	-	-	4/7
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	interlamelläre MS-Ödeme	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	-	-	1	-	3/7
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	OMLs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1/7
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	2	-	-	-	-	3/7
	Tomakula	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1/7
	SZ-Hypertrophie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1-2	-	-	-	-	1/7
	Onion bulbs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0/7
	Faserverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1/7
	endoneurale Leukozyten	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1/7
	Diagnose	Neuropathie	-	-	-	x	-	-	x	-	-	x	x	x	x	-	x	-
Grad		/	/	/	g	/	/	m	/	/	g	m	h	m	/	m	/	
Verlauf		/	/	/	c	/	/	c	/	/	c	c	c	c	/	c	/	
Modus		/	/	/	d	/	/	d	/	/	d	d	e	d	/	d	/	
Typ		/	/	/	a	/	/	a	/	/	a	a	d	d	/	a	/	
Regenerationsbestrebungen		/	/	/	-	/	/	-	/	/	-	-	x	x	/	-	/	

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** c = chronisch; **Modus:** d = degenerativ, e = entzündlich; **Typ:** a = axonal, d = demyelinisierend

## 2.4 Patienten mit Diabetes mellitus

### 2.4.1 Hunde mit Diabetes mellitus

#### 2.4.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Zur Untersuchung standen nur zwei Hunde mit Diabetes mellitus plus Pankreatitis zur Verfügung. Beide zeigten bei der lichtmikroskopischen Untersuchung eine geringgradige chronische degenerative axonale Neuropathie, die durch axonale Atrophie mit sekundären Myelinscheidenanpassungen charakterisiert war (siehe Abb. 39 a,b). Die Ergebnisse der Nervenuntersuchung sind in Tab. 12 zusammengefasst.

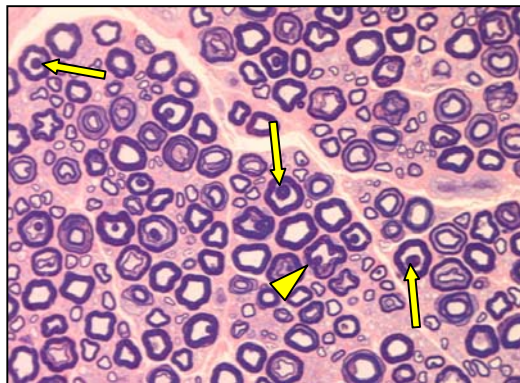


Abb. 39a: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Verg.)



Abb. 39: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) (362fache Verg.)

Abb. 39a,b: Axonale Neuropathie bei Hunden mit Diabetes mellitus

### 2.4.2 Katzen mit Diabetes mellitus

#### 2.4.2.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung

Es zeigten bei der Nervenuntersuchung 86% der Katzen (6/7) eine chronische degenerative Neuropathie. Diese war in fünf von sechs Fällen durch axonale Veränderungen und in einem Fall durch demyelinisierende Veränderungen charakterisiert. Der Schweregrad reichte von gering bis hoch, wobei alle drei Ausprägungen gleichhäufig auftraten.

Alle Tiere mit axonalen Veränderungen (5/5) zeigten Anzeichen axonaler Atrophie (siehe Abb. 40a,b) in Form von atrophischen Axonen (2/5), sekundären Myelinscheidenanpassungen (5/5) und sekundärer De-/Remyelinisierung (4/5). Diese wurde in zwei Fällen

von Wallerschen Degenerationen begleitet. Als weitere Befunde traten bei drei dieser Tiere interlamelläre Myelinscheidenödeme (siehe Abb. 41a,b) und bei einem Tier fokale Myelinscheidenverdickungen und -ausstülpungen auf.

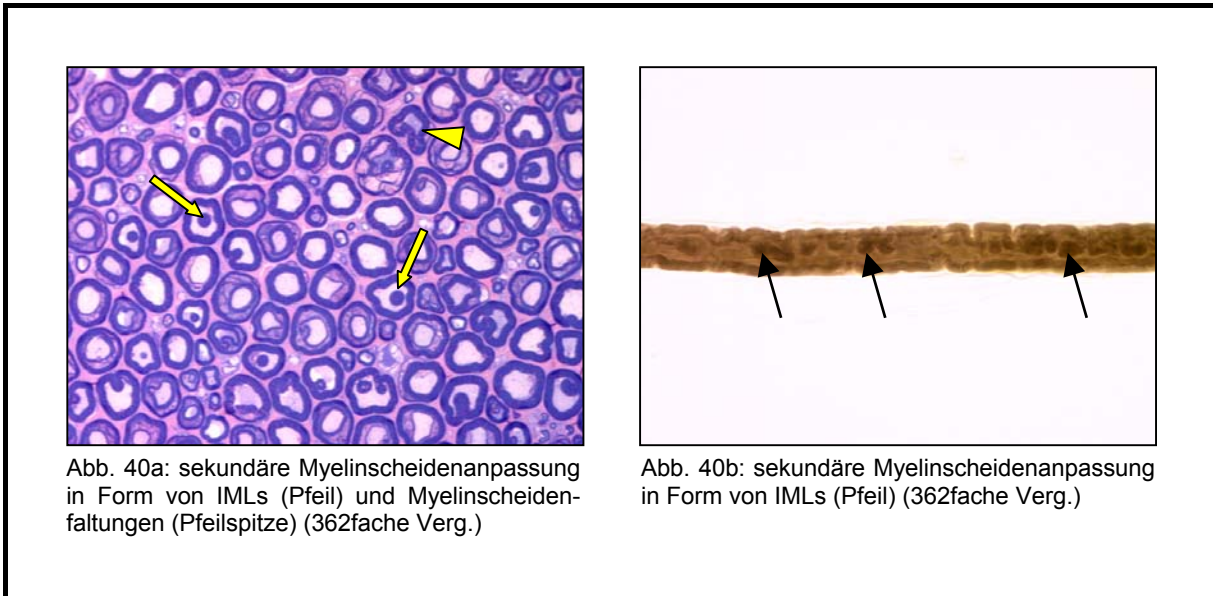


Abb. 40a,b: Axonale Neuropathie bei Katzen mit Diabetes mellitus

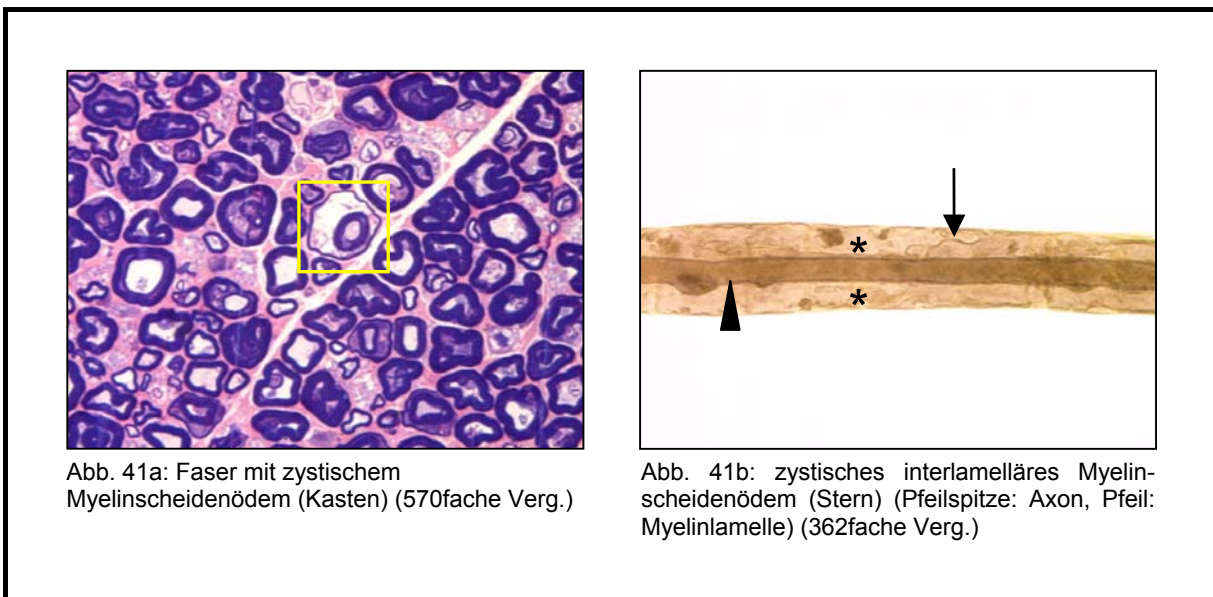


Abb. 41a,b: Zystische Myelinscheidenödeme bei Katzen mit Diabetes mellitus

Bei einer Katze war ein je nach Faszikel gering- bis mittelgradiger Faserverlust zu verzeichnen. Dieses Tier wies auch Anzeichen axonaler Regeneration in Form von regenerativen Clustern auf. Das einzige Tier mit einer Dominanz demyelinisierender Veränderungen zeigte neben De- und Remyelinisierungsprozessen vereinzelt Wallersche Degenerationen, interlamelläre Myelinscheidenödeme, fokale Myelinscheidenverdickungen bis hin zur Größe von Tomakula und Onion bulbs. Sowohl ein geringgradiger Faserverlust

als auch Anzeichen axonaler Regeneration waren bei diesem Fall zu verzeichnen. Die Befunde der Nervenuntersuchung der Einzeltiere sind in Tab. 13 zusammengefasst.

### 2.4.2.2 Vergleich von Tieren mit und ohne Azotämie

In Anbetracht der Tatsache, dass eine Nephropathie eine bekannte Komplikation des Diabetes mellitus ist, und von Berichten über das mögliche Vorkommen einer eigenständigen Neuropathieform bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Azotämie beim Menschen [29], wurden diabetische Tiere mit und ohne Azotämie verglichen. Eine Übersicht über Häufigkeit und Schweregrad einer Neuropathie bei diabetischen Tieren mit und ohne Azotämie gibt Abb. 42.

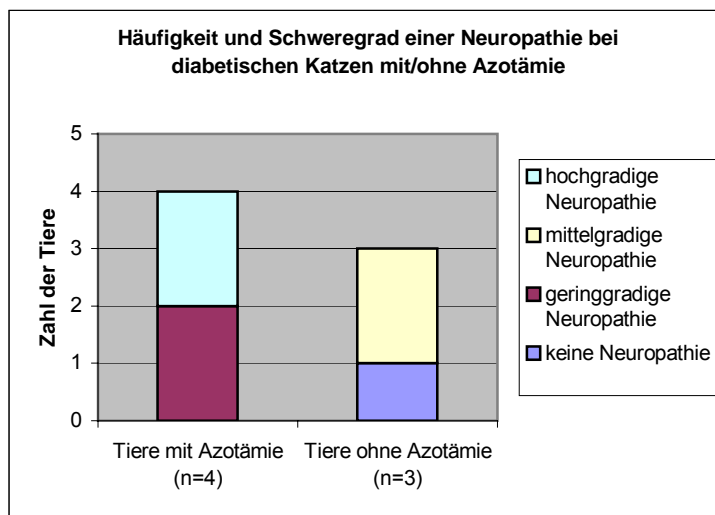


Abb. 42: Häufigkeit und Schweregrad einer Neuropathie bei diabetischen Katzen mit/ohne Azotämie

Lediglich eines der Tiere ohne Azotämie hatte keine Neuropathie. Alle anderen Tiere zeigten neuropathische Veränderungen. Dabei war das Ausmaß bei Tieren ohne Azotämie in beiden Fällen mittelgradig und bei Tieren mit Azotämie in der Hälfte der Fälle geringgradig und in der anderen Hälfte der Fälle hochgradig.

### 2.4.2.3 Vergleich von Tieren mit und ohne Begleiterkrankungen

Da diabetische Tiere mit und ohne Azotämie bereits separat verglichen wurden und dabei keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ersichtlich waren, wurde eine Azotämie in der folgenden Gegenüberstellung nicht als PNS-relevante Begleiterkrankung berücksichtigt.

Ein Vergleich von diabetischen Tieren mit und ohne PNS-relevanten Begleiterkrankungen ergab, dass alle Tiere, mit Ausnahme einer Katze mit Diabetes mellitus, Pankreatitis und

Leukose, eine Neuropathie aufwiesen. Auch hinsichtlich des Schweregrades einer auftretenden Neuropathie bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied. Häufigkeit und Schweregrad einer Neuropathie bei diabetischen Katzen mit und ohne PNS-relevanter Begleiterkrankung sind in den Abb. 43 und 44 dargestellt. Das einzige Tier dieser Gruppe mit einer demyelinisierenden Neuropathie hatte neben einem Diabetes mellitus ein Lymphom.

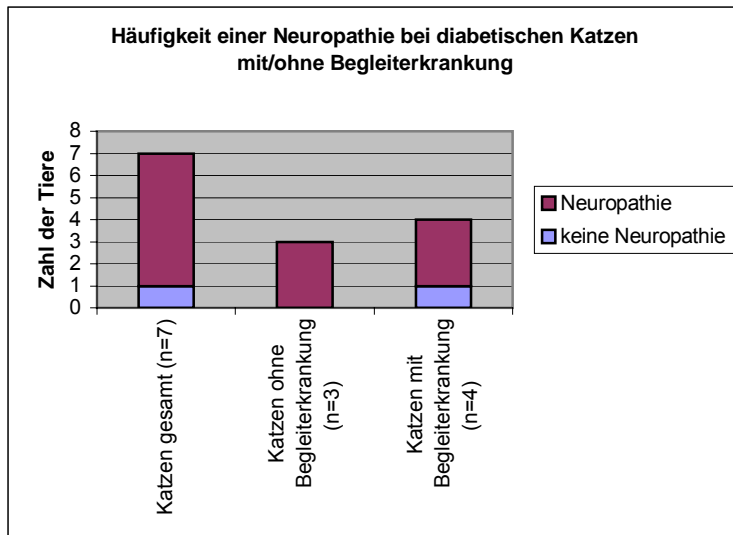


Abb. 43: Häufigkeit einer Neuropathie bei diabetischen Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

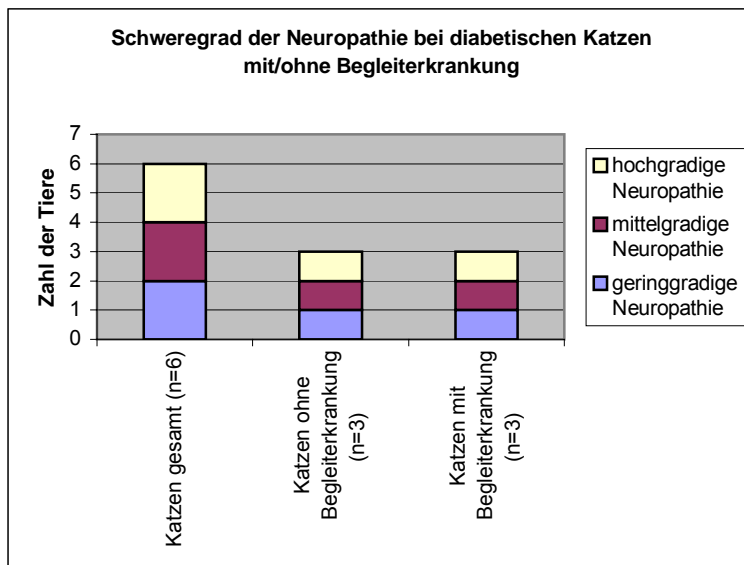


Abb. 44: Schweregrad der Neuropathie bei diabetischen Katzen mit/ohne Begleiterkrankung

Tab. 12: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Hunde mit Diabetes mellitus

ELMI-NR.	3510	3169	$\Sigma$	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	0/2
	Wallersche Degeneration	-	-	0/2
	atrophische Axone	1	-	1/2
	regenerative Cluster	-	-	0/2
	MS-Anpassungen	-	-	2/2
	IMLs	2	3	2/2
	gefaltete MS im Querschnitt	-	-	0/2
	MS-Längsfalten	2	1	2/2
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	1	1	2/2
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	-	-	0/2
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	-	0/2
	De-/Remyelinisierung	-	1	2/2
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	0/2
	Myelin stripping	-	-	0/2
	Aufspaltungen der MS	-	-	0/2
	interlamelläre MS-Ödeme	-	-	0/2
	longitudinale Myelinspalten	-	-	0/2
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	0/2
	OMLs	-	-	0/2
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	-	0/2
	Tomakula	-	-	0/2
	SZ-Hypertrophie	-	1	1/2
	Onion bulbs	-	-	0/2
	Faserverlust	-	-	0/2
	endoneurale Leukozyten	-	1	1/2
	Diagnose	Neuropathie	x	x
Grad		g	g	
Verlauf		c	c	
Modus		d	d	
Typ		a	a	
Regenerationsbestrebungen		-	-	

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund,  $\Sigma$  = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** x = ja; Grad: g = geringgradig; Verlauf: c = chronisch; Modus: d = degenerativ; Typ: a = axonal

Tab. 13: Ergebnisse der Nervenuntersuchung der Katzen mit Diabetes mellitus

ELMI-NR.	3058	3154	3114	3658	3416	3066	3407	Σ	
Befunde lichtmikroskopische Untersuchung	axonale Einschlüsse	-	-	-	-	-	-	1/6	
	Wallersche Degeneration	-	1	-	1	-	-	1	3/6
	atrophische Axone	2	-	-	2	-	-	1	3/6
	regenerative Cluster	-	2	-	-	-	-	1	2/6
	MS-Anpassungen	-	-	-	-	-	-	-	6/6
	IMLs	3	1	1	2	-	2	1	6/6
	gefaltete MS im Querschnitt	2	2	-	1	-	2	-	4/6
	MS-Längsfalten	-	-	2	1	-	-	-	2/6
	MS-Auffaltung („wrinkling“)	-	-	-	2	-	1	-	2/6
	Hypermyelinisierung mit regulärer MS	2	-	-	-	-	-	-	1/6
	geclusterte De-/Remyelinisierung	-	3	1	1	-	1	-	4/6
	De-/Remyelinisierung	1	-	-	-	-	-	3	2/6
	WD-artiger MS-Zerfall	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	Myelin stripping	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	Aufspaltungen der MS	-	-	-	-	-	-	-	4/6
	interlamelläre MS-Ödeme	1	1	-	2	-	-	1	4/6
	longitudinale Myelinspalten	-	-	-	1	-	-	-	1/6
	MS-Verdickungen/-Ausstülpungen	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	OMLs	-	1	-	-	-	-	-	1/6
	fokale ex-/konzentrische MS-Verdickungen	-	1	-	-	-	-	1	2/6
	Tomakula	-	-	-	-	-	-	1	1/6
	SZ-Hypertrophie	-	-	-	-	-	-	-	0/6
	Onion bulbs	-	-	-	-	-	-	1	1/6
	Faserverlust	-	1-2	-	-	-	-	1	2/6
	endoneurale Leukozyten	2	-	-	-	-	-	1	2/6
	Diagnose	Neuropathie	x	x	x	x	-	x	x
Grad		m	h	g	m	/	g	h	
Verlauf		c	c	c	c	/	c	c	
Modus		d	d	d	d	/	d	d	
Typ		a	a	a	a	/	a	d	
Regenerationsbestrebungen		-	x	-	-	/	-	x	

**Befunde:** 1 = geringgradig, 2 = mittelgradig, 3 = hochgradig, - = kein pathologischer Befund, Σ = Anzahl der Tiere mit betreffendem Befund/Anzahl Tiere mit Neuropathie; **Diagnose:** / = nicht anwendbar, x = ja, - = nein; **Grad:** g = geringgradig, m = mittelgradig, h = hochgradig; **Verlauf:** c = chronisch; **Modus:** d = degenerativ; **Typ:** a = axonal, d = demyelinisierend

## **2.5 Patienten mit Hypothyreose**

### **2.5.1 Hund mit Hypothyreose**

#### **2.5.1.1 Ergebnisse der Nervenuntersuchung**

Die Nervenuntersuchung eines Hundes mit Hypothyreose ergab keine Hinweise auf das Vorliegen einer Neuropathie.



## IV DISKUSSION

Die einzige Angabe in der Literatur zur Häufigkeit peripherer Neuropathien beim Tier lässt vermuten, dass mindestens eine von 1000 Katzen und zwei von 1000 Hunden, die tierärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, an einer peripheren Neuropathie leiden.

Da die meisten endokrinen und metabolischen Neuropathien in der Humanmedizin durch eine vorwiegend sensible Symptomatik charakterisiert sind [178] und Tiere kaum in der Lage sind subjektive Missempfindungen mitzuteilen, bleiben diese Neuropathien in der Tiermedizin wahrscheinlich oft unentdeckt. Des Weiteren ist es möglich, dass, selbst wenn sie zu klinischen Symptomen bei den betroffenen Tieren führen, solche Neuropathien aufgrund mangelnder Berichte über ihre Häufigkeit und ihren Charakter differentialdiagnostisch nicht in Betracht gezogen werden. Auf der anderen Seite bleibt in der Tiermedizin bei Feststellung einer Neuropathie deren Ätiologie oft unklar [37], während sich in der Humanmedizin der Anteil an nicht ätiologisch abklärbaren Neuropathien auf ca. 10 bis 15% beläuft [37, 165, 178].

Ziel dieser Untersuchung war es deshalb einerseits das Vorkommen und die Häufigkeit endokriner und metabolischer Neuropathien beim Tier zu untersuchen und andererseits durch eine Charakterisierung dieser Neuropathien einen Beitrag zur Verbesserung diagnostischer Möglichkeiten, insbesondere im Hinblick auf die Biopsiediagnostik, zu leisten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Nervenproben von 37 Hunden, 36 Katzen und zwei Pferden mit endokrinen und/oder metabolischen Erkrankungen untersucht. Pathologische Nervenveränderungen im Sinne einer Neuropathie traten bei 78,4% der Hunde und 58,3% der Katzen, sowie bei beiden untersuchten Pferden auf. Mit Ausnahme einer diabetischen Katze, wurden bei keinem dieser Tiere vorberichtlich klinische Hinweise auf eine Neuropathie dokumentiert.

Die Ergebnisse für die einzelnen Grunderkrankungen sollen im Folgenden diskutiert werden.

## 1 Überlegungen zur Cushing-Neuropathie

Es gibt in der Literatur wenige Berichte über das Vorkommen einer Neuropathie im Zusammenhang mit Hyperadrenokortizismus bei Haustieren und Mensch. Im Gegensatz dazu konnte in dieser Arbeit das Auftreten einer Neuropathie bei 19 von 21 Hunden und bei einem Fall mit equinem Cushing-Syndrom festgestellt werden. Darüber hinaus war diese Neuropathie bei 85% der Hunde sogar mittel- oder hochgradig und nur bei 15% geringgradig.

Während die Neuropathie bei den Hunden durch Demyelinisierungen (siehe Abb. 45d) geprägt war und kein einziger Fall rein axonale Veränderungen aufwies, zeigte das Pferd interessanterweise eine rein axonale Neuropathie.

Das Überwiegen demyelinisierender Veränderungen beim Hund befindet sich im Einklang mit den Ergebnissen elektrophysiologischer Untersuchungen durch Kopp et. al. [149, 150], die bei 30 Hunden mit Cushing-Syndrom eine signifikant reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit feststellen konnten. Unsere Ergebnisse bestätigen auch die Ergebnisse früherer histologischer Untersuchungen von Braund [37], der ebenfalls Demyelinisierungen, Remyelinisierungen und gelegentliche axonale Degeneration bei einzelnen Patienten mit caninem Cushing-Syndrom beobachten konnte. Darüber hinaus konnten in der vorliegenden Untersuchung erstmals Anzeichen einer Myelinscheideninstabilität dokumentiert werden, abzulesen am Vorkommen fokaler Myelinscheidenverdickungen (siehe Abb. 45a-c). Diese traten immerhin bei 18 von 19 neuropathischen Hunden auf und erreichten zum Teil die Ausmaße von Tomakula (siehe Abb. 45a,b). Prinzipiell wird als Ursache von Myelinscheideninstabilitäten, die zu einer Separation von Myelinlamellen und fokaler Reduplikation führen, eine Beeinträchtigung von Adhäsionsmolekülen vermutet [86]. Fokale Myelinscheidenverdickungen, und insbesondere Tomakula, werden meist im Zusammenhang mit genetisch oder immunologisch bedingten Störungen der Myelinzusammensetzung gesehen [220]. Bei den Tieren dieser Studie ist das Zugrundeliegen einer genetischen Neuropathie unwahrscheinlich, einerseits aufgrund des Alters der Tiere, andererseits aufgrund der hohen Frequenz dieser Auffälligkeit innerhalb der Gruppe trotz heterogener Rassenzusammensetzung. Es liegt auch kein Fall mit einer CIDP oder mit so genanntem „Widely spaced myelin“ als Hinweis auf ein immunologisches Geschehen vor. Es muss deshalb angenommen werden, dass die Myelinscheideninstabilität bei den untersuchten Tieren eine andere Ätiologie als eine genetische oder immunologische hat.

In zwei Studien konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoidrezeptoren in Schwanzzellen vorkommen [188], und dass Glukokortikoide in vitro einen Einfluss auf die Proliferation von

Schwanzzellen [188] sowie auf die Initiierung und Rate der Myelinbildung [57] haben. Eine weitere Studie ergab, dass Glukokortikoide die Aktivität der Promotoren von peripherem Myelin-Protein-22 (PMP22) und Protein Null ( $P_0$ ) stimulieren [72]. Möglicherweise ergibt sich hieraus die Verbindung zwischen Tomakula und Hyperadrenokortizismus, da die Bildung von Tomakula bei genetischen und immunologischen Neuropathien in Zusammenhang mit einer Störung von Myelinkomponenten wie PMP22,  $P_0$ , Sulfoglukuronylparaglobosid (SGPG) und Myelin-assoziiertem Glykoprotein (MAG) gebracht worden ist [220].

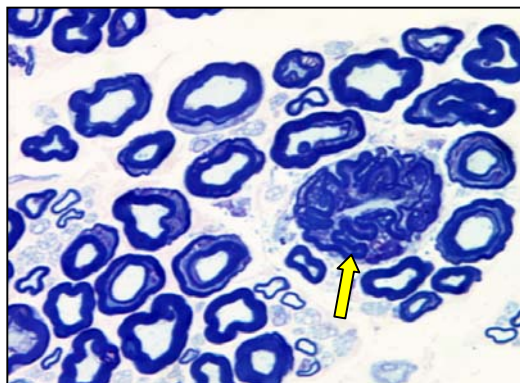


Abb. 45a: Tomakulum (Pfeil) (570fache Vergr.)

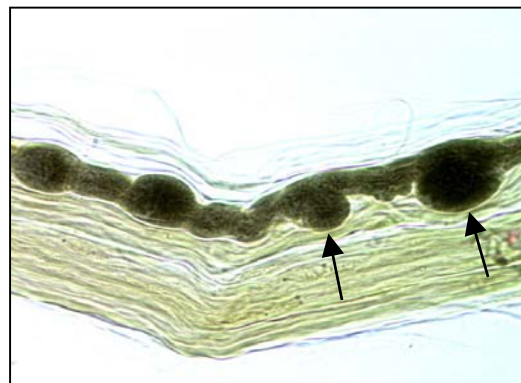


Abb. 45b: Tomakula (Pfeil) (362fache Vergr.)



Abb. 45c: zystisches Myelinscheidenödem (Pfeil) und konzentrische Myelinscheidenverdickung (Pfeilspitze) (181fache Vergr.)

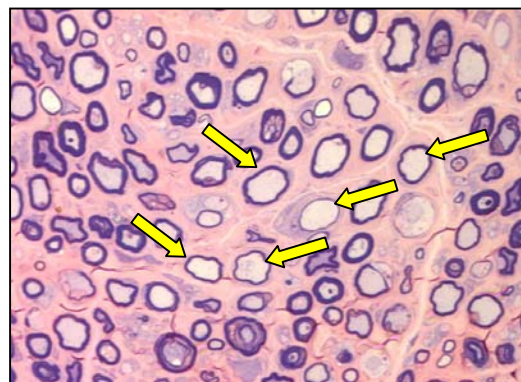


Abb. 45d: viele hypomyelinisierte Fasern (Pfeil) (362fache Vergr.)

Abb. 45a-d: Charakteristische Veränderungen bei Hunden mit NNR-Adenom/ Hypophysenadenom/ Cushing-Syndrom

Eine weitere auffällige, die Myelinscheidenarchitektur betreffende Veränderung des hier untersuchten Kollektivs war die Spaltenbildung im kompakten Myelin in Form von so genannten einfachen Myelinspalten oder interlamellären, oftmals zystischen, Myelinscheidenödemen (siehe Abb. 45c), die in der Literatur auch Bubbles genannt werden. Das Vorkommen von Bubbles wurde bisher bei Katzen, nicht jedoch bei Hunden mit

diabetischer Neuropathie beschrieben [181, 182]. Außerdem werden sie mit zunehmendem Alter vermehrt in den Nervenwurzeln von Hunden und Ratten beobachtet [119, 159]. Es wird angenommen, dass sie infolge einer axonalen Atrophie oder einer veränderten biochemischen Zusammensetzung des Myelins mit reduzierter Permeabilität der Myelinlamellen für Wasser und Elektrolyte entstehen [54, 160]. Möglicherweise wird ihre Entstehung durch eine Instabilität der Myelinscheide begünstigt.

Häufig auftretende axonale Veränderungen bei den untersuchten Tieren umfassten intraaxonale Glykogeneinschlüsse (10/19 Hunde) und hypertrophe Axon-Schwannzellnetzwerke (5/19 Hunde). Dabei schien eine Hypertrophie des Axon-Schwannzellnetzwerks gehäuft in Fasern mit intraaxonalen Glykogeneinschlüssen aufzutreten. Das so genannte Axon-Schwannzellnetzwerk dient der Entfernung von Debris aus dem Axon und der Aufrechterhaltung der axonalen Integrität und wird in gesunden Nerven sowie gehäuft bei Axonopathien unterschiedlichen Ursprungs gesehen [178]. Eine Akkumulation von intraaxonalem Glykogen ist vor allem bei der diabetischen und hypothyreoten Neuropathie beschrieben worden, gilt jedoch als unspezifischer Befund [178]. Von den Hunden dieser Untersuchung zeigten sowohl hyperglykämische (3/3) als auch euglykämische Tiere (5/6) intraaxonale Glykogeneinschlüsse. Ihr Auftreten in dieser Patientengruppe steht somit vermutlich in keinem Zusammenhang mit einer Hyperglykämie, doch könnten sie Folge einer hypothyreoten Stoffwechsellaage sein, da Glukokortikoide zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von Schilddrüsenhormonen führen können [144].

Das auch bei den hier untersuchten Hunden festgestellte, relativ häufige Vorkommen eines geringen Grades an axonaler Pathologie ist generell nicht ungewöhnlich im Zusammenhang mit primär demyelinisierenden Erkrankungen [86], doch lässt das Ausmaß an axonalen Veränderungen bei einigen der Hunde eine parallel zu den Myelinscheidenveränderungen auftretende, primäre axonale Schädigung vermuten.

Ob das Auftreten einer axonalen Neuropathie bei dem einzigen Pferd in dieser Untersuchung Ausdruck tierartbedingter Unterschiede im Charakter der Cushing-Neuropathie ist, eine seltene axonale Form dieser Neuropathie darstellt oder eventuell eine andere Ursache als den Hyperadrenokortizismus hat, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Da das Pferd wesentlich empfindlicher auf die diabetogene Wirkung von Glukokortikoiden reagiert als Hund oder Mensch [77], und der glykämische Status des hier untersuchten Tieres nicht bekannt war, kann auch ein Diabetes mellitus als Ursache der Neuropathie nicht ausgeschlossen werden.

Die klinische Relevanz der neuropathischen Veränderungen für das Patientengut dieser Studie bleibt ungeklärt, da keine intravitalen Daten hierzu vorliegen. Kopp [149] konnte dagegen bei 22 der 30 von ihr untersuchten Hunde mit Cushing-Syndrom Symptome einer neuromuskulären Erkrankung in Form von Muskelschwäche und/oder Muskelatrophie feststellen. Neun dieser Hunde zeigten zusätzlich Auffälligkeiten bei der neurologischen Untersuchung. Frühere korrelative Untersuchungen am hiesigen Institut ergaben, dass bereits weniger prominente pathologische Veränderungen, als die bei den Tieren dieser Gruppe festgestellten, zu klinischen Symptomen führen können [171]. Es ist folglich anzunehmen, dass ein Teil der hier untersuchten Tiere eine klinische Neuropathie aufwies. Während in dieser Untersuchung von Gewebeseite her stets Regenerationsbemühungen zu verzeichnen waren, konnte Kopp [149] nur bei zwei von neun Hunden das Verschwinden neurologischer Symptome unter Therapie des Hyperadrenokortizismus als Zeichen einer erfolgreichen funktionellen Regeneration feststellen.

Eine Cushing-Myopathie stellt im Gegensatz zu einer Neuropathie eine bekannte Komplikation des Cushing-Syndroms dar [36]. Bei der Untersuchung der Muskelproben in dieser Arbeit konnten nur drei Fälle einer Cushing-Myopathie festgestellt werden, von denen zwei mit einer neurogenen Muskelatrophie einhergingen. Die restlichen Proben zeigten entweder nur eine neurogene Muskelatrophie (6 Fälle) oder waren unauffällig (3 Fälle). Die Möglichkeit, dass die gefundenen Nervenveränderungen sekundär infolge einer primären Muskelerkrankung entstanden sind kann mit relativ großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kopp [149], die zeigen konnte, dass bei Hunden mit Hyperadrenokortizismus Anzeichen einer Neuropathie unabhängig von einer Erkrankung der Muskulatur auftreten können.

Da eine Neuropathie in der vorliegenden Arbeit bei 90,5% der Tiere auftrat, während eine Myopathie lediglich bei 25% der Tiere bestand, und da die neuropathischen Veränderungen alle Faserklassen und somit auch die motorischen Fasern betrafen, ist bei Tieren mit Cushing-Syndrom und Bewegungsstörungen stets das Vorliegen einer Neuropathie in Betracht zu ziehen und es sollte eine komplette neurologische Untersuchung erfolgen.

Die Zusammensetzung dieser Patientengruppe ist ziemlich heterogen und beinhaltet einige multimorbide Tiere mit Begleiterkrankungen, die ebenfalls zu einer Nervenbeeinträchtigung führen können, was die Frage nach additiven oder synergistischen Effekten aufwirft. Die Begleiterkrankungen umfassten eine Azotämie/Urämie (6 Fälle), eine Hepatopathie (1 Fall) und nichtendokrine Tumoren (6 Fälle). Da man bei einer Neuropathie infolge einer Nephropathie oder Hepatopathie, entsprechend der Situation in der Humanmedizin, einen axonalen Charakter mit sekundären Myelinscheidenveränderungen erwarten würde,

erscheint es unwahrscheinlich, dass diese Begleiterkrankungen Hauptauslöser der in diesen Fällen gesehenen Neuropathien waren. Allerdings wäre es gut möglich, dass sie einen Beitrag zum pathologischen Bild geleistet haben.

Die sicherlich wichtigste Komplikation eines Cushing-Syndroms in Hinsicht auf das periphere Nervensystem ist der Diabetes mellitus. Im Allgemeinen weisen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 30-75% der Cushing-Hunde erhöhte Nüchternblutzucker- und 40-85% erhöhte Insulinwerte auf. Ein manifester Diabetes mellitus liegt in 10-15% der Fälle vor [77]. In Anbetracht dieser Tatsache wurden die Patienten dieser Arbeit in drei Gruppen aufgeteilt: 1. Patienten mit bekannter Hyperglykämie (3/21), 2. euglykämische Patienten (6/21) und 3. Patienten mit unbekanntem glykämischen Status (12/21).

Die Untersuchungsergebnisse der hyperglykämischen Tiere wichen nicht nachweislich von denen der euglykämischen Tiere ab. Darüber hinaus zeigten weder die Nervenproben hyperglykämischer Tiere noch die der Tiere mit unbekanntem glykämischen Status Anzeichen einer diabetischen Neuropathie, wie sie für Hunde oder andere Spezies beschrieben sind [37, 181, 241, 244]. Dies spricht gegen die Möglichkeit, dass die Neuropathie bei diesen Tieren primär Folge einer diabetischen Stoffwechsellage war. Allerdings zeigten hyperglykämische Tiere insgesamt einen höheren Schweregrad der Neuropathie als euglykämische Tiere. Ob der höhere Schweregrad Folge der Hyperglykämie ist, oder ob die Hyperglykämie Ausdruck eines längeren Bestehens oder stärkeren Ausmaßes des Hyperadrenokortizismus ist, oder gar andere, nicht berücksichtigte Faktoren widerspiegelt, bleibt fraglich.

Aufgrund der großen Homogenität der Ergebnisse der untersuchten Hunde kann darauf geschlossen werden, dass bei Hyperadrenokortizismus eine eigenständige Cushing-Neuropathie vorkommt, und dass sie primär auf myelinopathischen Vorgängen beruht.

Um die Cushing-Neuropathie hinsichtlich Entstehungsmechanismen und klinischer Relevanz zu spezifizieren sind weitere Untersuchungen an einer größeren Tierzahl ohne Begleiterkrankungen mit Einbeziehung klinischer und labordiagnostischer Daten, sowie neurologischer Untersuchungsergebnisse nötig. Von besonderem Interesse wären dabei der Vergleich von adrenalem und hypophysärem Hyperadrenokortizismus und iatrogener Glukokortikoidzufuhr, sowie der exakte Einfluss einer Hyperglykämie auf die Cushing-Neuropathie.

## 2 Die urämische Neuropathie bei Hund und Katze

Auch wenn die Existenz einer urämischen Neuropathie in der Tiermedizin bisher ziemlich wenig Interesse fand, so kommt sie doch vor. Erste Hinweise hierzu ergaben experimentelle Untersuchungen zur humanen urämischen Neuropathie an Hunden [4, 111]. Durch eine Untersuchung spontan urämischer Hunde konnten im Folgenden bei 35% der Tiere klinische und bei ebenfalls 35% elektrodiagnostische Zeichen einer Neuropathie dokumentiert werden. Insgesamt waren 50% der Tiere betroffen. Da lediglich 15% der Hunde klinische und elektrodiagnostische Veränderungen aufwiesen, jeweils 20% der Tiere aber nur elektrodiagnostische oder nur klinische Auffälligkeiten zeigten, fällt somit auch beim Hund die in der Humanmedizin oft beschriebene mangelnde Korrelation von klinischen und elektrodiagnostischen Befunden auf [122]. Zum Vorkommen einer urämischen Neuropathie bei Katzen konnten keine Angaben in der Literatur gefunden werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte nicht nur das Vorkommen einer urämischen Neuropathie bei Hunden, sondern auch bei Katzen aufgezeigt werden. Die Häufigkeit neuropathischer Veränderungen betrug dabei sogar 75% bei den Hunden und immerhin 50% bei den Katzen. Die Hunde zeigten stets eine eher milde chronische axonale Neuropathie vom Atrophietyp mit sekundären Myelinscheidenanpassungen, die in einem Teil der Fälle von sekundären De-/Remyelinisierungen begleitet wurde. Damit gleicht das pathologische Bild dem von Dyck für die humane urämische Neuropathie beschriebenen [89].

Das einzige Tier mit Begleiterkrankung hatte eine hochgradige Neuropathie. Es wies neben einer Urämie auch eine Hepatopathie, ein malignes Lymphom und ein Lungenkarzinom auf. Da in einer Untersuchung zur paraneoplastischen Neuropathie beim Hund bei 76% der Tiere eine Neuropathie festgestellt wurde und das Bronchialkarzinom neben einem Adenokarzinom der Mamma zu den schwerwiegendsten Nervenveränderungen geführt hat [39], muss in Betracht gezogen werden, dass bei diesem Tier das Tumorgeschehen alleine oder zusammen mit Urämie und/oder Hepatopathie Ursache der Nervenschädigung war.

Im Gegensatz zur Situation bei den Hunden ist das pathologische Bild bei den Katzen heterogen. Es fanden sich mit abnehmender Häufigkeit (1) eine axonale Neuropathie vom Atrophietyp, die teils von sekundärer De-/Remyelinisierung begleitet wurde, stets gering- oder mittelgradig war und der des Hundes glich, (2) eine chronische entzündliche demyelinisierende Neuropathie, die stets hochgradig war und der von Braund et al. [42] bei Hunden und Katzen beschriebenen, chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) ähnelt (siehe Abb. 46a,b), und (3), als Einzelfälle, (a) eine Kombination aus den zuvor genannten Formen mit chronischer axonaler Komponente und beginnender zellvermittelter Demyelinisierung, (b) eine akute unifaszikuläre axonale Neuropathie und (c) eine vorwiegend demyelinisierende Neuropathie.

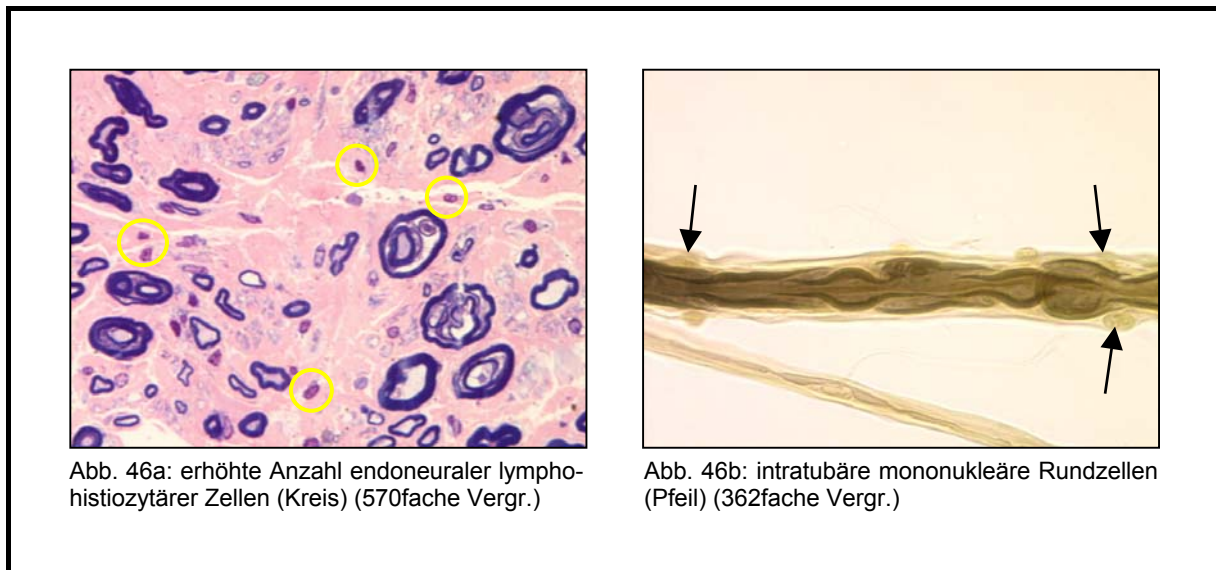


Abb. 46a,b: Entzündliche demyelinisierende Neuropathie bei Katzen mit Urämie/Azotämie

Vergleicht man Katzen mit und ohne PNS-relevanten Begleiterkrankungen, so stellt man fest, dass bei den Tieren mit Begleiterkrankung eine Neuropathie etwas häufiger vorkam (57%) als bei den Tieren ohne (44%). Während eine axonale Atrophie und eine entzündliche Demyelinisierung bei Katzen mit und ohne Begleiterkrankung vorkamen, traten die akute fokale axonale Degeneration und die degenerative Demyelinisierung bei Tieren mit Begleiterkrankung auf, was die Frage aufwirft, ob diese beiden Neuropathieformen überhaupt auf eine Urämie zurückzuführen sind. Während Einzelfälle einer vorwiegend demyelinisierenden Neuropathie auch bei urämischen Patienten in der Humanmedizin beschrieben wurden [219], konnten keine Berichte über das Vorkommen Urämie-bedingter fokaler oder multifokaler Neuropathien gefunden werden. Da fokale oder multifokale Schädigungsmuster vor allem bei vaskulären und traumatischen Insulten gesehen werden [178], ist die akute unifaszikuläre axonale Neuropathie vermutlich nicht oder nicht ausschließlich auf metabolisch bedingte Pathomechanismen zurückzuführen.

Die axonale Neuropathie vom Atrophietyp als einzige Neuropathieform beim urämischen Hund und als häufigste Form bei der urämischen Katze entspricht der Situation beim Menschen. Es liegt deshalb nahe anzunehmen, dass bei allen drei Spezies die gleichen Pathomechanismen zugrunde liegen. In der Literatur herrscht allgemeine Einigkeit darüber, dass die Neuropathie Folge einer Akkumulation urämischer Toxine ist [10], doch ist die Natur des oder der verantwortlichen Stoffe nicht geklärt. Es wird verstärkt angenommen, dass Toxine von mittlerem Molekulargewicht (300-2000 Dalton), die so genannten „Middle molecules“, eine Rolle spielen [31, 32, 33, 82, 169]. Auch eine Beteiligung von oxidativem Stress und Advanced glycation end products (AGEs) an der Pathogenese der urämischen Neuropathie wäre denkbar, da einerseits ihr Mitwirken an der Entstehung der diabetischen



Neuropathie als wahrscheinlich gilt (siehe Kapitel 5.2.1) und andererseits nachgewiesen wurde, dass bei urämischen Patienten sowohl eine Erhöhung des oxidativen Stresses als auch erhöhte Mengen von AGEs vorkommen [180]. Oxidativer Stress wurde schon bei der diabetischen Neuropathie unter anderem mit einer Atrophie myelinisierter Nervenfasern in Verbindung gebracht [217]. Im Fall von AGEs ist gezeigt worden, dass die Glykierung von axonalen Zytoskelettproteinen wie Tubulin, Neurofilamenten und Aktin [68, 216, 297] eine Verlangsamung des axonalen Transports sowie eine axonale Atrophie und Degeneration verursachen kann [244].

Auch im Hinblick auf die Entstehung der CIDP-ähnlichen Neuropathieform bei der Katze wäre eine Beteiligung von AGEs denkbar. Es wurde nachgewiesen, dass Myelinkomponenten wie P<sub>0</sub>, basisches Myelin-Protein und Proteolipid-Protein Ziele der nichtenzymatischen Glykierung sein können [283, 290] und es wird vermutet, dass AGE-modifiziertes Myelin von Makrophagen mittels spezifischer Rezeptoren erkannt und beseitigt werden kann [284].

Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass beide urämischen Tiere mit hochgradiger entzündlicher Demyelinisierung fokale Myelinscheidenverdickungen und interlamelläre Myelinscheidenödeme zeigten. Ob diese Veränderungen Folge der Entzündung sind oder eine andere Ursache haben, beispielsweise eine chemische Modifikation der Myelinscheide, konnte im Rahmen dieser Arbeit allerdings nicht geklärt werden. In der Humanmedizin wurde bei urämischen Patienten ein Fall einer zellvermittelten Demyelinisierung sowie ein anderer Fall mit tomakulären Myelinscheidenveränderungen beschrieben [219], doch konnten keine Berichte über das gleichzeitige Auftreten beider Veränderungen bei einem Patienten gefunden werden. In der Veterinärmedizin ist das Auftreten von Myelinscheidenverdickungen in Verbindung mit einer entzündlichen Demyelinisierung bei der chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie bei Hunden und Katzen bekannt [42].

Interessant ist im eigenen Kollektiv auch der Fall einer gemischten Neuropathie mit chronischer axonaler Atrophie und beginnender zellvermittelter Demyelinisierung. Diese Konstellation wirft zusätzlich die Frage auf, ob das Bestehen einer axonalen Atrophie über eine sekundäre De-/Remyelinisierung die Voraussetzung für die Entstehung einer zellvermittelten Demyelinisierung bei urämischen Katzen schafft. Auch die Tiere mit hochgradiger entzündlicher Demyelinisierung zeigten Anzeichen axonaler Atrophie, wobei aufgrund der Ausdehnung der de- und remyelinisierenden Vorgänge nicht geklärt werden konnte, ob diese primärer Natur oder sekundär zu den Demyelinisierungen waren.

Die Frage nach der klinischen Relevanz der Untersuchungsergebnisse dieser Tiere ist nicht ohne weiteres zu beantworten, da für sie kaum klinische Daten vorlagen. In der Literatur stellte Hauser [122] bei der Untersuchung urämischer Hunde in 35% der Fälle klinische

Zeichen einer Neuropathie fest. Im Gegensatz dazu traten in der vorliegenden Arbeit pathologische Nervenveränderungen sogar bei 75% der Hunde auf. Dieser Unterschied könnte einerseits bedeuten, dass eine urämische Neuropathie in etwas mehr als der Hälfte der Fälle subklinisch verläuft. Andererseits ist insbesondere das Ausmaß des Nierenversagens (am besten repräsentiert durch die Kreatinin-Clearance) entscheidend für die Entstehung einer urämischen Neuropathie [195, 199] und die große Diskrepanz der Werte könnte auch eine Vorselektion des Patientenguts widerspiegeln. Es muss in Betracht gezogen werden, dass Patienten aus der Pathologie möglicherweise im Schnitt ein höheres Maß an Nierenversagen aufweisen, insbesondere wenn dieses bei einigen Tieren der Euthanasiegrund war, als Patienten in einer Klinik.

Die Frage nach der Prognose einer urämischen Neuropathie ist seitens der Pathologie schwer zu beantworten. Von der humanen urämischen Neuropathie, bei der es sich ebenfalls vorwiegend um eine axonale Atrophie handelt, weiß man, dass eine effiziente Hämodialyse zu einer Stabilisierung oder Besserung und eine Nierentransplantation zu einer Besserung klinischer und elektrodiagnostischer Befunde führen [10]. Dies spricht prinzipiell für eine gute Regenerationsfähigkeit dieser Neuropathieform, solange kein ausgedehnter Faserverlust vorliegt. Doch sind Hämodialyse und Nierentransplantation in der Tiermedizin zwar grundsätzlich möglich, werden bislang aber fast ausschließlich in den USA durchgeführt. Unbehandelt zeigt die urämische Neuropathie beim Menschen einen progressiven Verlauf [10], was somit eher für eine schlechte Prognose beim Tier spricht, auch wenn bei keinem der hier untersuchten Tiere ein essentieller Faserverlust vorlag.

Die entzündliche Form der Katze sollte, wie auch andere entzündliche demyelinisierende Neuropathieformen, auf eine Therapie mit Kortikosteroiden ansprechen [178].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Untersuchung eine urämische Neuropathie bei Hund und Katze vorkam, und dass es sich beim Hund dabei stets um eine zumeist gering- bis mittelgradige protrahierte axonale Neuropathie handelte, die der beim Mensch beschriebenen glich [89], während bei der Katze auch eine entzündliche demyelinisierende Neuropathie vorkam.

### **3 Kommt eine Neuropathie im Zusammenhang mit Lebererkrankungen beim Tier vor?**

In der Humanmedizin wurden die Neuropathien bei Lebererkrankungen weniger ausgiebig untersucht als die urämische oder diabetische Neuropathie. Auch liefern die durchgeführten Untersuchungen recht abweichende Ergebnisse (siehe Kapitel 5.1.2). So schwankt das

Auftreten einer Neuropathie bei Lebererkrankungen je nach Studie zwischen 20% und 100% [58, 60, 64, 71, 142, 145, 148, 174, 184, 206, 228] und die Prävalenz einer klinischen Neuropathie liegt zwischen 7% und 89% [58, 60, 64, 71, 142, 145, 148, 184, 206, 228]. Während in einigen Studien eine Korrelation zwischen Schweregrad der Neuropathie und der Lebererkrankung festgestellt wurde [60, 206], konnten andere Untersucher einen solchen Zusammenhang nicht nachvollziehen [64, 142, 145, 148, 174], was jedoch in unterschiedlichen Kriterien, die zur Beurteilung der Leberfunktion und der Neuropathie herangezogen wurden, begründet sein mag. Auch hinsichtlich des Charakters der Neuropathie herrscht einige Uneinigkeit. Während neuere Studien Hinweise auf eine axonale Neuropathie erbrachten [60, 145, 174, 206], wurde bei älteren histopathologischen Untersuchungen oft eine Dominanz demyelinisierender Veränderungen festgestellt [58, 71, 148, 228]. Es wurde hierbei allerdings nicht zwischen primärer und sekundärer Demyelinisierung unterschieden, weshalb die Möglichkeit besteht, dass es sich auch bei den beobachteten De-/Remyelinisierungsprozessen um sekundäre Vorgänge nach primärer axonaler Schädigung gehandelt hat [60].

Bei der hepatischen Neuropathie des Menschen handelt es sich vorwiegend um eine distal betonte sensomotorische Polyneuropathie, die unabhängig von der Ursache der Erkrankung als Folge der Leberschädigung per se auftritt. Des Weiteren kommen bei Hepatitis B und C und bei primärer biliärer Zirrhose wahrscheinlich eigenständige Neuropathieformen vor.

Von den Hunden mit Hepatopathie in der vorliegenden Arbeit zeigten zwei Drittel Nervenveränderungen im Sinne einer Neuropathie. Das Schädigungsmuster ist bei allen Tieren axonal. Dabei bestimmt letztlich das Ausmaß der axonalen Schädigung darüber, ob vermehrt axonale Atrophie oder Wallersche Degeneration festgestellt werden können [89]. Diese Ergebnisse befinden sich im Einklang mit den aktuelleren Untersuchungen zur humanen hepatischen Neuropathie, die eine primär axonale Schädigung postulieren.

Um der Frage nach der kausalen Bedeutung der Leberschädigung auf den Grund zu gehen, ist zunächst ein Vergleich von Hunden mit und ohne PNS-relevanten Begleiterkrankungen nötig. Es zeigten mehr Tiere mit Begleiterkrankung eine Neuropathie als ohne. Auch nahm der Schweregrad der Neuropathie mit zunehmender Zahl der PNS-relevanten Erkrankungen zu. Dies könnte Ausdruck einer Summation der schädigenden Effekte sein oder aber dafür sprechen, dass die höhergradigen Neuropathien eine andere Ätiologie haben als die Hepatopathie.

In der Gruppe der Katzen mit Hepatopathie bestand bei 43,75% der Tiere eine Neuropathie. Diese war vorwiegend durch eine gering- bis mittelgradige axonale Atrophie geprägt, die meist von sekundären De-/Remyelinisierungen und Wallerscher Degeneration begleitet

wurde. Die Befunde ähneln somit denen der Hunde in dieser Arbeit und denen aus der Humanmedizin. Darüber hinaus kamen eine mittelgradige demyelinisierende und eine hochgradige entzündliche demyelinisierende Neuropathie vor. Letztere ging auch in diesem Fall, wie bereits bei Tieren aus der Gruppe der Katzen mit Azotämie/Urämie beobachtet, mit interlamellären Myelinscheidenödemen und fokalen Myelinscheidenverdickungen einher.

Auf der Suche nach Faktoren, die Häufigkeit und Schweregrad der Neuropathie beeinflussen, wurden Katzen mit und ohne Ikterus verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass ein Ikterus keinen begünstigenden oder verstärkenden Effekt ausübte. Im Gegenteil, Tiere ohne Ikterus zeigten eine höhere Frequenz und ausgeprägtere Schweregrade einer Neuropathie. Ob hieraus auf irgendwelche protektiven Effekte eines Ikterus auf das PNS geschlossen werden kann erscheint allerdings äußerst fraglich. Es ist vielmehr anzunehmen, dass diese Ergebnisse die Einflussnahme anderer Faktoren reflektieren und kein Zusammenhang mit einem Ikterus besteht. Sie könnten beispielsweise darin begründet sein, dass sämtliche Tiere ohne Ikterus PNS-relevante Erkrankungen neben einer Hepatopathie aufwiesen. Vergleicht man nämlich Tiere mit und ohne PNS-relevante Begleiterkrankungen, so zeigte nur eine von sechs Katzen ohne Begleiterkrankung (17%) eine geringgradige Neuropathie während sechs von zehn Katzen mit Begleiterkrankung (60%) Nervenveränderungen von zumeist mittlerem Schweregrad aufwiesen. Dabei hat die Anzahl der Begleiterkrankungen keinen deutlichen Einfluss auf Häufigkeit und Schweregrad der Neuropathie. Da dies gegen einen einfachen additiven Effekt der Anzahl PNS-relevanter Erkrankungen spricht, muss in Betracht gezogen werden, dass zumindest ein Teil der Neuropathien der Tiere mit Begleiterkrankung nicht ursächlich auf die Hepatopathie zurückzuführen ist.

Die Untersuchung eines Pferdes mit lymphozytärer perivaskulärer Hepatitis ergab eine geringgradige interstitielle Neuritis. Ob ein Zusammenhang zwischen Neuropathie und Leberschädigung oder deren Ursache bestand war mangels vergleichbarer Fälle nicht zu klären. Es bleibt jedoch festzustellen, dass auch eine der Katzen mit Hepatopathie eine entzündliche Neuropathieform aufwies.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen die Vermutung nahe, dass bei Hunden und Katzen eine meist axonale Neuropathie im Zusammenhang mit Hepatopathien vorkommen kann. Zur Bestätigung dieser Beobachtung sowie der Klärung der Frage ob die Leberschädigung per se oder ihre Ursache auslösender Faktor ist, sind weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv unter Einbeziehung klinischer und neurologischer Parameter nötig.

#### 4 Die diabetische Neuropathie bei Hund und Katze

In der Veterinärmedizin gehört die diabetische Neuropathie zusammen mit der Neuropathie bei Hypothyreose zu den einzigen näher untersuchten Erkrankungen peripherer Nerven bei endokrinen und metabolischen Grunderkrankungen. In der Literatur wurden bei pathologischen Untersuchungen sowohl axonale Läsionen als auch Myelinscheidenschäden beobachtet [38, 41, 69, 143, 158]. Während beim Hund eher eine Dominanz axonaler Veränderungen beschrieben ist [5, 69, 143], ist bei Katzen teils ein Überwiegen axonaler Pathologie [69], teils ein Überwiegen von Schwannzellschäden [181, 182] dokumentiert. Auch in der vorliegenden Studie kommen pathologische Nervenveränderungen bei allen diabetischen Tieren mit Ausnahme einer Katze vor.

Die hier untersuchten Hunde, bei denen es sich um zwei Tiere mit Diabetes mellitus plus Pankreatitis handelt, zeigten Anzeichen einer axonalen Atrophie mit sekundären Myelinscheidenanpassungen. Diese Befunde entsprechen jenen, die Dahme et al. [69] bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung von diabetischen Hunden erhoben haben. Hier zeigten 82% der Tiere eine axonale Atrophie. In fortgeschrittenen Stadien wurde diese Axonopathie von einer Aufblätterung der Myelinscheiden mit Degradation und Autophagie von Myelinscheidenfragmenten begleitet. Im Gegensatz zu anderen Studien kamen in der vorliegenden Arbeit keine De- oder Remyelinisierungsvorgänge vor. Es wird jedoch angenommen, dass diese, wenn sie Folge einer axonalen Atrophie sind, erst dann auftreten wenn die Adaptationsfähigkeit der Myelinscheide überschritten wird [89, 91, 159].

Bei den eigens untersuchten Katzen dominierten, ähnlich wie bei den Hunden, axonale Neuropathien, die durch Atrophie und sekundäre Myelinscheidenveränderungen charakterisiert waren, das pathologische Bild. Damit bestätigen sich die Ergebnisse von Dahme et al. [69], die bei diabetischen Katzen als Hauptbefund eine axonale Atrophie feststellten. Daneben beobachteten sie zum Teil deutliche Myelinscheidenveränderungen, die sie jedoch als Begleiterscheinung der axonalen Atrophie einstufen. Auch die hier untersuchten Tiere mit axonaler Neuropathie zeigten neben einfachen Myelinscheidenanpassungen sekundäre De-/Remyelinisierungen. Darüber hinaus traten sowohl bei Tieren mit axonaler Neuropathie als auch bei dem Tier mit primärer Demyelinisierung interlamelläre, oftmals zystische Myelinscheidenödeme auf, wie sie bereits von Mizisin et al. [181, 182] bei diabetischen Katzen beschrieben wurden. Aus ihrem Vorkommen, welches zusammen mit weniger häufig auftretenden Demyelinisierungen den Hauptbefund in ihren Studien darstellt und von reaktiven, degenerativen und regenerativen Schwannzellveränderungen begleitet wird, schließen Mizisin et al. auf eine wichtige Rolle einer Schwannzellschädigung bei der Pathogenese der feline diabetischen Neuropathie.

Dieser Interpretation kann hier nicht uneingeschränkt zugestimmt werden, da nicht endgültig geklärt ist, ob interlamelläre Myelinscheidenödeme im Rahmen einer axonalen Atrophie oder einer eigenständigen Myelinopathie entstehen. Darüber hinaus dominierten bei den hiesigen Katzen axonale Veränderungen, weshalb für die feline diabetische Neuropathie ein vorwiegend axonales Schädigungsmuster postuliert werden kann. Da im Patientengut der vorliegenden Arbeit eine Katze eine demyelinisierende Neuropathie zeigte, soll jedoch generell eine Beteiligung von Schwanzzellschäden an der Pathogenese der feline diabetischen Neuropathie nicht ausgeschlossen werden.

Im Widerspruch zu einem humanmedizinischen Bericht über das Vorkommen einer eigenständigen subakuten Neuropathieform bei Kombination von Diabetes mellitus und Urämie, konnte in dieser Arbeit kein wesentlicher Einfluss einer Urämie auf Häufigkeit und Schweregrad der Neuropathie bei den diabetischen Katzen festgestellt werden. Auch andere Begleiterkrankungen schienen Häufigkeit und Schweregrad der Neuropathie nicht zu beeinflussen. Hinsichtlich des Typs der Neuropathie hatte die einzige Katze dieser Gruppe mit einer demyelinisierenden Neuropathie neben einem Diabetes mellitus ein Lymphom, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Demyelinisierung bei diesem Tier paraneoplastischen Ursprungs ist.

In der Literatur wird das Auftreten elektrodiagnostischer Veränderungen bei 50% und das Auftreten klinischer Anzeichen einer Neuropathie bei 30% der untersuchten diabetischen Hunde beschrieben [122]. Diese Ergebnisse und die vorliegende Arbeit lassen annehmen, dass die diabetische Neuropathie bei Hund und Katze in einem Teil der Fälle subklinisch bleibt aber dennoch eine bedeutsame Komplikation des Diabetes mellitus darstellt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen mit denen von Dahme et al. [69] und Hinweisen, dass bei Hunden und Katzen der Polyolweg eine Rolle bei der Entstehung der diabetischen Neuropathie spielt [95, 181], lassen annehmen, dass bei Hund, Katze, Labortieren und Mensch die gleichen oder ähnliche pathogenetische Mechanismen an der Entstehung einer diabetischen Neuropathie beteiligt sind.

Trotz einer vorsichtigen Prognose bei einer klinischen Neuropathie bei Hund und Katze, gibt es Berichte, dass eine adäquate und langfristige Diät und Kontrolle der Hyperglykämie durch Insulingabe zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Neuropathie führen können [143, 185]. Auch ein künftiger Einsatz von Aldosereduktase-Inhibitoren zur Vermeidung und Therapie einer diabetischen Neuropathie beim Tieren wäre denkbar, da experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, dass eine Hemmung des Polyolwegs bei Hunden effektiv die Entstehung einer diabetischen Neuropathie verhindert [95].

## 5 Allgemeine Beobachtungen und Einzelfälle

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass, wie auch in der Humanmedizin [178], die meisten metabolischen und endokrinen Neuropathien beim Tier vorwiegend durch ein axonales Schädigungsmuster gekennzeichnet sind (siehe Abb. 47). Eine beachtenswerte Ausnahme stellt die Cushing-Neuropathie des Hundes dar, der primär Myelinscheidenveränderungen zugrunde liegen.

Während bei den Hunden mit Ausnahme der Tiere mit Cushing-Neuropathie kein Fall einer demyelinisierenden oder gemischten Neuropathie auftrat, war das Bild bei den Katzen weniger einheitlich. Es kamen neben primär axonalen Läsionen auch demyelinisierende und entzündlich-demyelinisierende Neuropathien vor. Letztere wurden als zweite Neuropathieform neben einer primär axonalen bei urämischen Katzen beobachtet und außerdem bei einer Katze mit Hepatopathie und Tumor. Auffallend ist dabei, dass bei diesen Tieren die entzündlich Demyelinisierung mit fokalen Myelinscheidenverdickungen und zystischen Myelinscheidenödem einherging.

Bei den Tieren mit entzündlicher Demyelinisierung bestand keine allen Tieren gemeinsame, PNS-relevante Grunderkrankung, weshalb eine generelle Prädisposition von Katzen mit metabolischen Grunderkrankungen für entzündliche Demyelinisierungen denkbar wäre. Die chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) stellt nach Braund et al. [42] eine der häufigsten klinischen Neuropathien bei Hunden und Katzen dar. Da bisher der Zusammenhang dieser Neuropathieform mit metabolischen Grunderkrankungen nicht überprüft wurde, sollten künftige Studien zur CIDP bei Katzen ein Screening auf metabolische Grunderkrankungen mit einschließen.

Primär demyelinisierende, nicht entzündliche Nervenveränderungen traten dagegen bei einer Katze mit Urämie plus Tumor, einer mit Hepatopathie und Tumor und einer mit Diabetes mellitus, Urämie und Tumor auf. Da diesen Tieren allen eine neoplastische Erkrankung gemeinsam war, wäre ein kausaler Zusammenhang zwischen Neuropathie und Tumorerkrankung möglich. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse von Braund [39], der bei Hunden mit Tumor vorwiegend demyelinisierende Nervenläsionen beobachtete.

Als Einzelfälle wurden im Rahmen dieser Arbeit ein Hund mit Hypothyreose und eine Katze mit Hyperthyreose untersucht. Während der Hund mit Hypothyreose keine Anzeichen einer Neuropathie zeigte, wies die Katze mit Hyperthyreose eine mittelgradige axonale Neuropathie auf. Jedoch bestanden neben der Hyperthyreose auch eine Hepatopathie und eine Neoplasie, weshalb ein Zusammenhang zwischen Neuropathie und Hyperthyreose nicht geklärt werden kann.

Insgesamt konnte im Laufe der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass endokrine und metabolische Neuropathien bei Hunden und Katzen häufiger vorkommen, als sie klinisch festgestellt werden, und dass es sich dabei, mit Ausnahme der caninen Cushing-Neuropathie und der CIDP-ähnlichen Neuropathieform bei urämischen Katzen, um vorwiegend axonale Neuropathien handelt. Pathogenetisch scheinen die meisten endokrinen und metabolischen Erkrankungen also primär einen schädigenden Einfluss auf den neuronalen Zellkörper oder sein Axon auszuüben, während ein Hyperadrenokortizismus vorwiegend auf den Schwanzzellstoffwechsel und die Myelinscheide einwirkt.

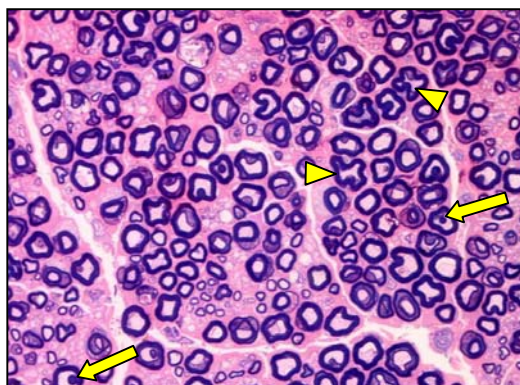


Abb. 47a: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Vergr.)

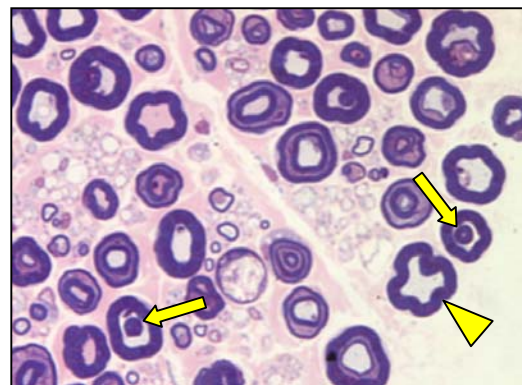


Abb. 47b: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (570fache Vergr.)

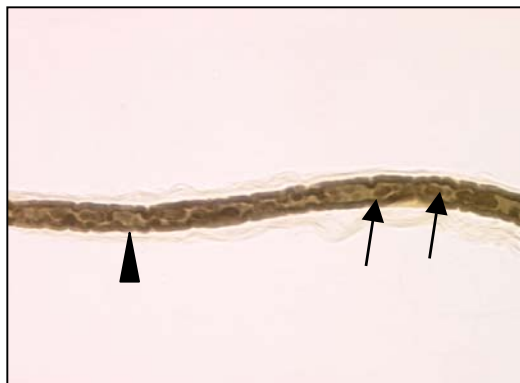


Abb. 47c: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) und Myelinscheidenfaltungen (Pfeilspitze) (362fache Vergr.)

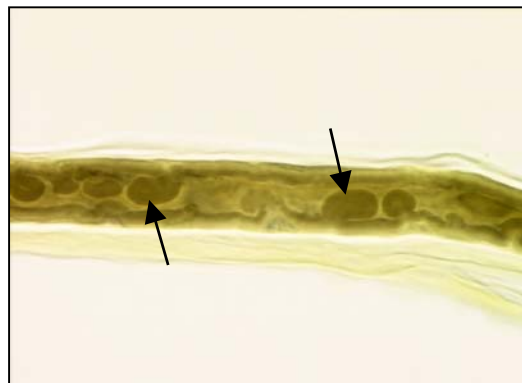


Abb. 47d: sekundäre Myelinscheidenanpassung in Form von IMLs (Pfeil) (570fache Vergr.)

Abb. 47a-d: Pathologische Veränderungen peripherer Nerven bei Hunden mit Urämie/Azotämie



## 6 Ausblick

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Bedeutung endokriner und metabolischer Neuropathien in der Tiermedizin, insbesondere bei Hund und Katze, größer ist, als allgemein angenommen wird. Mit zunehmender Verbesserung der Therapiemöglichkeiten der Grunderkrankungen und einer daraus resultierenden höheren Lebenserwartung betroffener Tiere wird die Bedeutung von sekundären Erkrankungen, wie beispielsweise einer Neuropathie, weiter zunehmen. Diese Beobachtung wurde in der Humanmedizin schon bei chronischen Nierenerkrankungen gemacht [10]. Dies macht die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen auf diesem Gebiet deutlich, die einerseits eine Etablierung repräsentativer epidemiologischer Daten, und andererseits die Klärung von Pathomechanismen und beeinflussender Faktoren zum Ziel haben sollten. Auf dem Gebiet der hepatischen Neuropathien ist dabei zunächst die Bestätigung ihres Vorkommens bei Hund und Katze nötig.

Auch die beiden Einzelfälle beim Pferd weisen auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen bei dieser Tierart hin.

## V ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es das Vorkommen und die morphologischen Charakteristika endokriner und metabolischer Neuropathien beim Haustier zu untersuchen. Dazu wurden Nervenproben von 37 Hunden, 36 Katzen und zwei Pferden mit endokrinen und metabolischen Grunderkrankungen mittels Histologie, Nervenfaserspinnpräparation und zum Teil auch Elektronenmikroskopie ausgewertet.

Insgesamt zeigten 78,4% der Hunde, 58,3% der Katzen und beide untersuchten Pferde Anzeichen einer Neuropathie. Auf die einzelnen Grunderkrankungen gerechnet waren beide diabetischen Hunde, sechs von sieben diabetischen Katzen, sechs von acht urämischen Hunden, acht von 16 urämischen Katzen, vier von sechs Hunden und sieben von 16 Katzen mit Hepatopathie sowie 19 von 21 Hunden mit bestätigtem oder vermutetem Hyperadrenokortizismus betroffen.

Mit Ausnahme der caninen Cushing-Neuropathie und einer CIDP-ähnlichen, entzündlichen Erkrankung bei urämischen Katzen, äußerten sich die metabolischen/endokrinen Neuropathien Tierarten-übergreifend vorwiegend in einem axonalen Schädigungsmuster. Dabei präsentierte sich das pathologische Bild bei den Hunden innerhalb der Gruppen sehr einheitlich, wohingegen die veränderten Katzensnerven eine beachtenswerte Heterogenität aufwiesen.

Bei diabetischen Hunden und Katzen konnte, im Gegensatz zu einigen anderen Studien, fast ausschließlich eine axonale Neuropathie mit sekundären Myelinscheidenveränderungen festgestellt werden. Letztere umfassten bei Hunden lediglich Myelinscheidenanpassungen an eine axonale Atrophie, bei Katzen jedoch auch De- und Remyelinisierungen. Bei zwei Drittel der Katzen traten außerdem interlamelläre Myelinscheidenödeme auf.

Sowohl bei urämischen Hunden als auch bei urämischen Katzen dominierte eine axonale Neuropathie mit sekundären De-/Remyelinisierungen und Myelinscheidenanpassungen das pathologische Bild. Während diese bei Hunden die einzige Neuropathieform war, kam es bei einigen Katzen auch zu einer entzündlichen, zellvermittelten Demyelinisierung.

Auch bei Hunden und Katzen mit Hepatopathie kam eine zumeist axonale Neuropathie vor. Die Häufigkeit ihres Auftretens legt zwar die Vermutung nahe, dass die hepatische Neuropathie bei Hund und Katze als eigenständige Entität existiert, doch konnte ein kausalgenetischer Zusammenhang mit dem Leberschaden aufgrund einer hohen Frequenz von PNS-relevanten Begleiterkrankungen bei beiden Tierarten nicht zweifelsfrei hergestellt werden. Abweichend vom axonopathischen Bild bei Hund und Katze zeigte ein Pferd mit perivaskulärer Hepatitis eine geringgradige interstitielle Neuritis.

Die Untersuchung von Hunden mit erwiesenem oder vermutetem Hyperadrenokortizismus bestätigte nicht nur die Existenz der bisher nur vereinzelt beschriebenen caninen Cushing-Neuropathie, sondern sie konnte auch eine unerwartet hohe Prävalenz und ein auffälliges pathologisches Bild dieser Komplikation aufzeigen. Es konnte darüber hinaus erstmals nachgewiesen werden dass diese Neuropathie unabhängig vom Bestehen einer Hyperglykämie auftritt. Sie ist pathologisch durch Demyelinisierungen und Anzeichen einer Myelinscheideninstabilität in Form von fokalen Myelinscheidenverdickungen und Tomakula charakterisiert. In weniger als der Hälfte der Fälle tritt eine, dann vorwiegend milde, axonale Begleitpathologie auf.

Auch das Pferd mit equinem Cushing-Syndrom zeigte krankhafte Nervenveränderungen, doch lag diesen keine Demyelinisierung sondern eine axonale Pathologie zugrunde. Außerdem konnte hier, im Gegensatz zur Situation beim Hund, das Zugrundeliegen einer diabetischen Situation nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt konnte im Laufe der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass endokrine und metabolische Neuropathien bei Hunden und Katzen häufiger vorkommen, als sie klinisch festgestellt werden, und dass es sich dabei, mit Ausnahme der caninen Cushing-Neuropathie und der CIDP-ähnlichen Neuropathieform bei urämischen Katzen, um vorwiegend axonale Neuropathien handelt. Pathogenetisch scheinen die meisten endokrinen und metabolischen Erkrankungen also primär einen schädigenden Einfluss auf den neuronalen Zellkörper oder sein Axon auszuüben, während ein Hyperadrenokortizismus vorwiegend auf den Schwanzzellstoffwechsel und die Myelinscheide einwirkt.

Darüber hinaus legen die Ergebnisse dieser Untersuchung die Vermutung nahe, dass Katzen mit metabolischen Grunderkrankungen im Vergleich zu Hunden anfälliger für entzündliche demyelinisierende Neuropathieformen sind.

## VI SUMMARY

### Survey on PNS-findings in Cats, Dogs and Horses with Endocrine or Metabolic Disorders

The aim of this study was to investigate the occurrence and morphological characteristics of endocrine and metabolic neuropathies in domestic animals. Therefore, nerve probes from 37 dogs, 36 cats and two horses with endocrinopathies or metabolic diseases were examined after application of histological techniques, nerve fiber teasing, and electron microscopy on selected cases.

All together, in 78.4% of the dogs, 58.3% of the cats and both horses PNS alterations exceeded the physiological age-related changes and gave rise to the diagnosis of a peripheral neuropathy. According to their primary diseases, both diabetic dogs, six out of seven diabetic cats, six out of eight uremic dogs, eight out of 16 uremic cats, four out of six dogs and seven out of 16 cats with hepatic diseases, and 19 out of 21 dogs with confirmed or suspected hyperadrenocorticism were affected. Among canine patients, pathological alterations revealed a high degree of homogeneity for each entity, whereas the cats impressed by their rather variable PNS picture, even when affected by the same endocrine/metabolic disease.

In all endocrine and metabolic derangements but Cushing's syndrome PNS alterations in the dogs were dominated by axonal pathology. Same holds true for cats, except for the occurrence of CIDP-like inflammatory lesions in uremia, that could not be observed in dogs. In contrast to some other studies, here, the diabetic dogs and cats exhibited in almost all cases an axonal neuropathy with secondary myelin sheath alterations. The latter, in dogs, only consisted of myelin sheath adjustment to axonal atrophy. In cats, however, de- and remyelinating lesions could be observed as well. Moreover, two thirds of feline nerves presented an interlamellar myelin sheath edema (bubbles).

Among uremic patients in both, dogs and cats, axonal neuropathy was accompanied by secondary de- and remyelination plus myelin sheath adjustment. In addition to this predominant phenotype, an inflammatory demyelinating neuropathy could be assessed in some uremic cats.

Similarly to the previously mentioned conditions, hepatopathy was associated with a mostly axonal neuropathy in dogs and cats. The prevalence of peripheral nerve disease suggests that a hepatic neuropathy does exist even in these species. Unfortunately, the high frequency of concomitant disorders with a possible impact on the peripheral nerves precluded all attempts to demonstrate a causal relationship between liver diseases and PNS

affection. Albeit bearing another type of pathology, even the horse with perivascular hepatitis exhibited a peripheral nerve disease in terms of an interstitial neuritis.

The examination of dogs with hyperadrenocorticism and/or adrenocortical adenoma not only confirmed sporadic reports on canine Cushing's neuropathy, but uncovered an unexpected high prevalence and characteristic histomorphologic features. Moreover, it could be demonstrated for the first time that this neuropathy occurs independent of a hyperglycemic state. Pathologically, it is characterized by the combination of demyelinating changes and symptoms of myelin sheath instability, comprising focal myelin sheath thickenings and tomacula. In less than half of the cases a predominantly mild degree of concomitant axonal pathology can be encountered. The horse with equine Cushing's syndrome showed peripheral nerve compromise as well, but this was characterized by axonal pathology not by demyelination. In contrast to the situation in dogs, a hyperglycemic state could not be excluded as a causal factor of the neuropathy in this case.

On base of the present study it could be demonstrated that in dogs and cats endocrine and metabolic neuropathies occur far more frequently than they are diagnosed clinically, and that they mostly present as axonal neuropathies. The only remarkable exceptions of this rule are the primarily demyelinating canine Cushing's neuropathy and a CIDP-like disease in uremic cats. Therefore, it seems likely that pathogenetically the axon or the nerve cell body are the main targets of the deleterious effect of endocrine and metabolic derangements.

Furthermore, the results of this study suggest that cats, but not dogs, with metabolic diseases are especially prone to develop an inflammatory demyelinating neuropathy.

**VII LITERATURVERZEICHNIS**

1. ABRESCH R.T., JENSEN M.P. und CARTER G.T. (2001): Health-related quality of life in peripheral neuropathy. Phys Med Rehabil Clin N Am **12**(2): 461-72.
2. AHONEN R.E. (1981): Peripheral neuropathy in uremic patients and in renal transplant recipients. Acta Neuropathologica **54**(1): 43-53.
3. AIELLO L.P., BURSELL S.E., CLERMONT A., DUH E., ISHII H., TAKAGI C., MORI F., CIULLA T.A., WAYS K., JIROUSEK M., SMITH L.E. und KING G.L. (1997): Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. Diabetes **46**(9): 1473-80.
4. AKMAL M. und MASSRY S.G. (1990): Role of parathyroid hormone in the decreased motor nerve conduction velocity of chronic renal failure. Proc Soc Exp Biol Med **195**(2): 202-7.
5. ANDERSON P.G., BRAUND K.G., DILLON A.R. und SARTIN J.L. (1986): Polyneuropathy and hormone profiles in a chow puppy with hypoplasia of the islets of Langerhans. Vet Pathol **23**(4): 528-31.
6. ANGUS-LEPPAN H. und BURKE D. (1992): The function of large and small nerve fibers in renal failure. Muscle Nerve **15**(3): 288-94.
7. ANSARI K.A. (1970): Steroids and motor nerve conduction velocity. Neurology **20**(4): 396.
8. APARTIS E., LEGER J.M., MUSSET L., GUGENHEIM M., CACOUB P., LYON-CAEN O., PIERROT-DESEILLIGNY C., HAUW J.J. und BOUCHE P. (1996): Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? J Neurol Neurosurg Psychiatry **60**(6): 661-6.
9. ARIYASU R.G., NICHOL J.A. und ELLISMAN M.H. (1985): Localization of sodium/potassium adenosine triphosphatase in multiple cell types of the murine nervous system with antibodies raised against the enzyme from kidney. J Neurosci **5**(10): 2581-96.
10. ASBURY A.K. (1993). Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic renal insufficiency and critical illness. In: LOW P.A. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 3rd Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 1251-1265.
11. ASBURY A.K., VICTOR M. und ADAMS R.D. (1963): Uremic polyneuropathy. Arch Neurol **8**: 413-28.
12. BAJAJ B.K., AGARWAL M.P. und RAM B.K. (2003): Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. Postgrad Med J **79**(933): 408-11.
13. BASTRON J.A. (1993). Neuropathy in diseases of the thyroid and pituitary glands. In: LOW P.A. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 3rd Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 1833-1846.
14. BAYNES J.W. und THORPE S.R. (1999): Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes **48**(1): 1-9.
15. BEGHI J., MONTICELLI M.L. und AMORUSO L. (1995): Chronic symmetrical polyneuropathy in the elderly - a field screening investigation in 2 Italian regions 1. Prevalence and general characteristics of the sample. Neurology **45**: 1832-6.
16. BENBOW S.J., WALLYMAHMED M.E. und MACFARLANE I.A. (1998): Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. Qjm **91**(11): 733-7.
17. BERGER J.R., AYYAR R. und SHEREMATA W.A. (1981): Guillain-Barre syndrome complicating acute hepatitis B. A case with detailed electrophysiological and immunological studies. Arch Neurol **38**(6): 366-8.
18. BERLIT P., MAHLBERG U. und USADEL K.H. (1992): [Polyneuropathy in hyperthyroidism--a clinical neurophysiologic study]. Schweiz Arch Neurol Psychiatr **143**(1): 81-90.
19. BHARUCHA N.E., BHARUCHA A.E. und BHARUCHA E.P. (1991): Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. Neurology **41**(8): 1315-7.

20. BICHSEL P., JACOBS G. und OLIVER J.E., JR. (1988): Neurologic manifestations associated with hypothyroidism in four dogs. J Am Vet Med Assoc **192**(12): 1745-7.
21. BIERHAUS A., HOFMANN M.A., ZIEGLER R. und NAWROTH P.P. (1998): AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. Cardiovasc Res **37**(3): 586-600.
22. BIERING H., KNAPPE G. und GERL H.E.A. (2000): Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. Acta Med Austriaca **27**(1): 27-32.
23. BIESELS G.J., TER LAAK M.P., HAMERS F.P.T. und GISPEN W.H. (2002): Neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation in diabetes mellitus. European Journal of Pharmacology **447**(2-3): 201-209.
24. BITTAR E.E. (1967): Maia muscle fibre as a model for the study of uraemic toxicity. Nature **214**(85): 310-2.
25. BOHLEN H.G. und NASE G.P. (2001): Arteriolar nitric oxide concentration is decreased during hyperglycemia-induced beta1 PKC activation. Am J Physiol Heart Circ Physiol **280**(2): H621-7.
26. BOLTE H.D., RIECKER G. und RÖHL D. (1963). Measurements of membrane potential of individual muscle cells in normal men and patients with renal insufficiency. 2nd Intern. Congr. Nephrol.
27. BOLTON C.F. (1976): Electrophysiologic changes in uremic neuropathy after successful renal transplantation. Neurology **26**(2): 152-61.
28. BOLTON C.F. (1980): Peripheral neuropathies associated with chronic renal failure. Can J Neurol Sci **7**(2): 89-96.
29. BOLTON C.F., MCKEOWN M.J., CHEN R., TOTH B. und REMTULLA H. (1997): Subacute uremic and diabetic polyneuropathy. Muscle Nerve **20**(1): 59-64.
30. BRADLEY J.L., THOMAS P.K., KING R.H. und WATKINS P.J. (1994): A comparison of perineurial and vascular basal laminal changes in diabetic neuropathy. Acta Neuropathol (Berl) **88**(5): 426-32.
31. BRAGUER D., GALLICE P., MONTI J.P., DURAND C., MURISASCO A. und CREVAT A. (1987): A possible regulatory system of microtubule formation among uremic toxins. Adv Exp Med Biol **223**: 119-23.
32. BRAGUER D., GALLICE P., MONTI J.P., MURISASCO A. und CREVAT A. (1986): Inhibition of microtubule formation by uremic toxins: action mechanism and hypothesis about the active component. Clin Nephrol **25**(4): 212-8.
33. BRAGUER D., GALLICE P., YATZIDIS H., BERLAND Y. und CREVAT A. (1991): Restoration by biotin of the in vitro microtubule formation inhibited by uremic toxins. Nephron **57**(2): 192-6.
34. BRAUND K.G. Neuropathies in Dogs and Cats [Internetseite]. [zitiert Juni 2004]. Zugang unter <http://www.lakemartin.net/~kgbraund/neuropathiesreview.html>.
35. BRAUND K.G. (1986): Clinical syndromes in veterinary neurology. Baltimore, Williams & Wilkins.
36. BRAUND K.G. (2003). Myopathic Disorders. In: BRAUND K.G. (Hrsg.). Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment. Ithaca NY, International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)): S. Document No. B0221.0203.
37. BRAUND K.G. (2003). Neuropathic disorders. In: BRAUND K.G. (Hrsg.). Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment. Ithaca NY, International Veterinary Information Service ([www.ivis.org](http://www.ivis.org)): S. Document No. B0241.0203.
38. BRAUND K.G., DILLON A.R., PIDGEON G.L. und AL. E. (1981). Neuromuscular changes in dogs with spontaneous diabetes mellitus. Proceedings Am Col Vet Int Med.
39. BRAUND K.G., MCGUIRE J.A., AMLING K.A. und HENDERSON R.A. (1987): Peripheral neuropathy associated with malignant neoplasms in dogs. Vet Pathol **24**(1): 16-21.
40. BRAUND K.G., MCGUIRE J.A. und LINCOLN C.E. (1982): Age-related changes in peripheral nerves of the dog. I. A morphologic and morphometric study of single-teased fibers. Vet. Pathol. **19**: 365-378.

41. BRAUND K.G. und STEISS J.E. (1982): Distal neuropathy in spontaneous diabetes mellitus in the dog. Acta Neuropathol (Berl) **57**(4): 263-9.
42. BRAUND K.G., VALLAT J.M., STEISS J.E., PANANGALA V.S. und ZIMMER P.L. (1996): Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. J Peripher Nerv Syst **1**(2): 149-55.
43. BRESSLER R. und JOHNSON S.T. (1959): Cushing's syndrome and the Guillain-Barre syndrome. Ann Intern Med **50**(5): 1298-303.
44. BRICKER N.S., BOURGOIGNIE J.J. und KLAHR S. (1970): A humoral inhibitor of sodium transport in uremic serum. A potential toxin? Arch Intern Med **126**(5): 860-4.
45. BRISMAR T. und SIMA A.A. (1981): Changes in nodal function in nerve fibres of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat: potential clamp analysis. Acta Physiol Scand **113**(4): 499-506.
46. BRISMAR T. und TEGNÈR R. (1984): Experimental uremic neuropathy. Part 2. Sodium permeability decrease and inactivation in potential clamped nerve fibers. J Neurol Sci **65**(1): 37-45.
47. BRITLAND S.T., YOUNG R.J., SHARMA A.K. und CLARKE B.F. (1990): Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy. Diabetes **39**(8): 909-13.
48. BRONSKY D., KAGANIEC G.I. und WALDSTEIN S.S. (1964): An Association between the Guillain-Barr'e Syndrome and Hyperthyroidism. Am J Med Sci **247**: 196-200.
49. BROWNLEE M. (2001): Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature **414**(6865): 813-20.
50. BUCALA R. und CERAMI A. (1992): Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. Adv Pharmacol **23**: 1-34.
51. BUDSBERG S.C., MOORE G.E. und KLAPPENBACH K. (1993): Thyroxine-responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. J Am Vet Med Assoc **202**(11): 1859-60.
52. CAMERON N.E. und COTTER M.A. (1999). Oxidative stress and abnormal lipid metabolism in diabetic complications. In: SIMA A.A.F. (Hrsg.). Chronic complications in diabetes: animal models and chronic complications. Amsterdam, Harwood Acad. Publ.: S. 97-130.
53. CAMERON N.E., EATON S.E., COTTER M.A. und TEFAYE S. (2001): Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia **44**(11): 1973-1988.
54. CAMMER W., ROSE A.L. und NORTON W.T. (1975): Biochemical and pathological studies of myelin in hexachlorophene intoxication. Brain Research **98**: 547-559.
55. CHAKRABARTI S., SIMA A.A., NAKAJIMA T., YAGIHASHI S. und GREENE D.A. (1987): Aldose reductase in the BB rat: isolation, immunological identification and localization in the retina and peripheral nerve. Diabetologia **30**(4): 244-51.
56. CHALK C.H. (1997): Acquired peripheral neuropathy. Neurol Clin **15**(3): 501-28.
57. CHAN J.R., PHILLIPS L.J.N. und GLASER M. (1998): Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. Proc Natl Acad Sci U S A **5**(18): 10459-10464.
58. CHARI V.R., KATIYAR B.C., RASTOGI B.L. und BHATTACHARYA S.K. (1977): Neuropathy in hepatic disorders. A clinical, electrophysiological and histopathological appraisal. J Neurol Sci **31**(1): 93-111.
59. CHARRON L., PEYRONNARD J.M. und MARCHAND L. (1980): Sensory neuropathy associated with primary biliary cirrhosis. Histologic and morphometric studies. Arch Neurol **37**(2): 84-7.
60. CHAUDHRY V., CORSE A.M., O'BRIAN R., CORNBLATH D.R., KLEIN A.S. und THULUVATH P.J. (1999): Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. Hepatology **29**(6): 1698-703.
61. CHERIAN P.V., KAMIJO M., ANGELIDES K.J. und SIMA A.A. (1996): Nodal Na(+)-channel displacement is associated with nerve-conduction slowing in the chronically diabetic BB/W rat: prevention by aldose reductase inhibition. J Diabetes Complications **10**(4): 192-200.



62. CHEW D.J. und DiBARTOLA S.P. (1994). Niereninsuffizienz. In: FENNER W.R. (Hrsg.). Kleintierkrankheiten - Differentialdiagnostik und Therapie in der Praxis. Jena, Gustav Fischer Verlag: S. 325-360.
63. CHIARELLI F., DE MARTINO M., MEZZETTI A., CATINO M., MORGESE G., CUCCURULLO F. und VERROTTI A. (1999): Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: relation to glycemic control and early microvascular complications. J Pediatr **134**(4): 486-91.
64. CHOPRA J.S., SAMANTA A.K., MURTHY J.M., SAWHNEY B.B. und DATTA D.V. (1980): Role of porta systemic shunt and hepatocellular damage in the genesis of hepatic neuropathy. Clin Neurol Neurosurg **82**(1): 37-44.
65. CHRISTENSEN N.J. und ORSKOV H. (1969): Vibratory perception during ischaemia in uraemic patients and in subjects with mild carbohydrate intolerance. J Neurol Neurosurg Psychiatry **32**(6): 519-24.
66. CLEMENTS R.S., JR., DEJESUS P.V., JR. und WINEGRAD A.I. (1973): Raised plasma-myoinositol levels in uraemia and experimental neuropathy. Lancet **1**(7813): 1137-41.
67. COMI G. und CORBO M. (1998): Metabolic neuropathies. Curr Opin Neurol **11**(5): 523-9.
68. CULLUM N.A., MAHON J., STRINGER K. und MCLEAN W.G. (1991): Glycation of rat sciatic nerve tubulin in experimental diabetes mellitus. Diabetologia **34**(6): 387-9.
69. DAHME E., HAFNER A., REUSCH C. und SCHMIDT P. (1989): Diabetische Neuropathie bei Hund und Katze - eine bioptisch-elektronenmikroskopische Studie. Tierärztl. Prax. **17**: 177-188.
70. DAYAN A.D., GARDNER-THORPE C., DOWN P.F. und GLEADLE R.I. (1970): Peripheral neuropathy in uremia. Pathological studies on peripheral nerves from 6 patients. Neurology **20**(7): 649-58.
71. DAYAN A.D. und WILLIAMS R. (1967): Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. Lancet **2**(7507): 133-4.
72. DÉSARNAUD F., BIDICHANDANI S., PATEL P.I., BAULIEU E.E. und SCHUMACHER M. (2000): Glucocorticosteroids stimulate the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. Brain Research **865**: 12-16.
73. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med **329**(14): 977-86.
74. DICKINSON P.J., CARRINGTON A.L., FROST G.S. und BOULTON A.J. (2002): Neurovascular disease, antioxidants and glycation in diabetes. Diabetes Metab Res Rev **18**(4): 260-72.
75. DINN J.J. und CRANE D.L. (1970): Schwann cell dysfunction in uraemia. J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(5): 605-8.
76. DÖCKE F. (1994). Erkrankungen der Nebennierenrinde. In: DÖCKE F. (Hrsg.). Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3rd Aufl. Stuttgart, Gustav Fischer: S. 336-356.
77. DÖCKE F. (1994): Veterinärmedizinische Endokrinologie, 3. Aufl. Stuttgart, Gustav Fischer.
78. DORMAN J.D. (1973). The histopathology of neurogenic muscular atrophy. In: PERSON C.M. (Hrsg.). The Striated Muscle. Baltimore, MD, Williams & Wilkins: S. 249-262.
79. DU X.L., EDELSTEIN D., DIMMELER S., JU Q., SUI C. und BROWNLEE M. (2001): Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. J Clin Invest **108**(9): 1341-8.
80. DU X.L., EDELSTEIN D., ROSSETTI L., FANTUS I.G., GOLDBERG H., ZIYADEH F., WU J. und BROWNLEE M. (2000): Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci U S A **97**(22): 12222-6.

81. DUBY J.J., CAMPBELL R.K., SETTER S.M., WHITE J.R. und RASMUSSEN K.A. (2004): Diabetic neuropathy: an intensive review. Am J Health Syst Pharm **61**(2): 160-73; quiz 175-6.
82. DUKANOVIC L., PETROVIC J. und POTIC J. (1990): Middle molecular weight substances and uremic polyneuropathy. Acta Med Iugosl **44**(2): 117-28.
83. DUNN W.J. und MCCONAHEY W.M. (1956): Cushing's syndrome complicated by Guillain-Barre syndrome and thrombocytopenia with purpura; report of case. Mayo Clin Proc **31**(11): 322-4.
84. DYCK P.J. (1982): Current concepts in neurology. The causes, classification, and treatment of peripheral neuropathy. N Engl J Med **307**(5): 283-6.
85. DYCK P.J. (1988): Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. Muscle Nerve **11**(1): 21-32.
86. DYCK P.J., DYCK P.J.B., GIANNINI C., SAHENK Z., WINDEBANK A.J. und ENGELSTAD J. (2002). Peripheral nerves. In: GREENFIELD J.D., LANTOS P.L. und GRAHAM D.I. (Hrsg.). Greenfield's Neuropathology, 7. Aufl. London, Arnold Publishers: S. 551-675.
87. DYCK P.J., GIANNINI C. und LAIS A. (1993). Pathologic alterations of nerves. In: DYCK P.J., THOMAS P.K. und LOW P.A. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 3. Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 514-596.
88. DYCK P.J., GRANT I.A. und FEALEY R.D. (1996): Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy. Neurology **47**(1): 10-7.
89. DYCK P.J., JOHNSON W.J., LAMBERT E.H. und O'BRIEN P.C. (1971): Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. Mayo Clin Proc **46**(6): 400-31.
90. DYCK P.J., KARNES J., LAIS A., LOFGREN E.P. und STEVENS C. (1984). Pathologic alterations of the peripheral nervous system of humans. In: DYCK P.J., THOMAS P.K., LAMBERT E.H. und BUNGE R. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 2. Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 761-899.
91. DYCK P.J., LAIS A.C., KARNES J.L., SPARKS M., HUNDER H., LOW P.A. und WINDEBANK A.J. (1981): Permanent axotomy, a model of axonal atrophy and secondary segmental demyelination and remyelination. Ann Neurol **9**(6): 575-83.
92. DYCK P.J. und LAMBERT E.H. (1970): Polyneuropathy associated with hypothyroidism. J Neuropathol Exp Neurol **29**: 632-658.
93. DYNES J.B. (1955): Cushing's syndrome associated with Guillain-Barre syndrome. Lahey Clin Bull **9**(5): 145-8.
94. EICHBERG J. (2002): Protein kinase C changes in diabetes: is the concept relevant to neuropathy? Int Rev Neurobiol **50**: 61-82.
95. ENGERMAN R.L., KERN T.S. und LARSON M.E. (1994): Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. Diabetologia **37**(2): 141-4.
96. ESPINOZA M., AGUILERA A., AUXILIADORA BAJO M., CODOCEO R., CARAVACA E., CIRUGEDA A., DEL PESO G., HEVIA C. und SELGAS R. (1999): Tumor necrosis factor alpha as a uremic toxin: correlation with neuropathy, left ventricular hypertrophy, anemia, and hypertriglyceridemia in peritoneal dialysis patients. Advances In Peritoneal Dialysis. Conference On Peritoneal Dialysis **15**: 82-86.
97. EWING D.J., CAMPBELL I.V. und CLARKE B.F. (1976): Mortality in diabetic autonomic neuropathy. Lancet **1**: 601-603.
98. EWING D.J., CAMPBELL I.V. und CLARKE B.F. (1980): The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med **49**: 95-108.
99. FEDEROFF H.J., LAWRENCE D. und BROWNLEE M. (1993): Nonenzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. Diabetes **42**(4): 509-13.
100. FEIBEL J.H. und CAMPA J.F. (1976): Thyrotoxic neuropathy (Basedow's paraplegia). J Neurol Neurosurg Psychiatry **39**(5): 491-7.
101. FELDMAN E.C. (1983): Comparison of ACTH response dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc **182**(5): 506-510.

102. FERNYHOUGH P., HUANG T.J. und VERKHRATSKY A. (2003): Mechanism of mitochondrial dysfunction in diabetic sensory neuropathy. J Peripher Nerv Syst **8**(4): 227-35.
103. FERNYHOUGH P., MILL J.F., ROBERTS J.L. und ISHII D.N. (1989): Stabilization of tubulin mRNAs by insulin and insulin-like growth factor I during neurite formation. Brain Res Mol Brain Res **6**(2-3): 109-20.
104. FERNYHOUGH P. und SCHMIDT R.E. (2002): Neurofilaments in diabetic neuropathy. Int Rev Neurobiol **50**: 115-44.
105. FORNO L. und ALSTON W. (1967): Uremic polyneuropathy. Acta Neurol Scand **43**(5): 640-54.
106. FU M.X., REQUENA J.R., JENKINS A.J., LYONS T.J., BAYNES J.W. und THORPE S.R. (1996): The advanced glycation end product, Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. J Biol Chem **271**(17): 9982-6.
107. GHANI M., MALIK R.A., WALKER D., SHARMA A.K., LOWRIE C.T., SCHALL W.D. und BOULTON A.J. (1999): Perineurial abnormalities in the spontaneously diabetic dog. Acta Neuropathol (Berl) **97**(1): 98-102.
108. GIANNINI C. und DYCK P.J. (1995): Basement membrane reduplication and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. Ann Neurol **37**(4): 498-504.
109. GIOVANNETTI S., BIAGINI M., BALESTRI P.L., NAVALESI R., GIAGNONI P., DE MATTEIS A., FERRO-MILONE P. und PERFETTI C. (1969): Uraemia-like syndrome in dogs chronically intoxicated with methylguanidine and creatinine. Clin Sci **36**(3): 445-52.
110. GOLDING P.L., SMITH M. und WILLIAMS R. (1973): Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis. Am J Med **55**(6): 772-82.
111. GOLDSTEIN D.A., CHUI L.A. und MASSRY S.G. (1978): Effect of parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve calcium and motor nerve conduction velocity. J Clin Invest **62**(1): 88-93.
112. GOOTERS A.M., BILLER D.S., THEISEN S.K. und MIYABAYASHI T. (1996): Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Comparison with normal dogs. J Vet Int Med **10**(3): 110-115.
113. GORDOIS A., SCUFFHAM P., SHEARER A., OGLESBY A. und TOBIAN J.A. (2003): The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US. Diabetes Care **26**(6): 1790-5.
114. GOSSELIN S.J., CAPEN C.C. und MARTIN S.L. (1981): Histologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. Vet Pathol **18**(3): 299-309.
115. GOSSELIN S.J., CAPEN C.C., MARTIN S.L. und KRAKOWKA S. (1982): Autoimmune lymphocytic thyroiditis in dogs. Vet Immunol Immunopathol **3**(1-2): 185-201.
116. GREENE D.A., AREZZO J.C. und BROWN M.B. (1999): Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. Neurology **53**(3): 580-91.
117. GREENE D.A., CHAKRABARTI S., LATTIMER S.A. und SIMA A.A. (1987): Role of sorbitol accumulation and myo-inositol depletion in paranodal swelling of large myelinated nerve fibers in the insulin-deficient spontaneously diabetic bio-breeding rat. Reversal by insulin replacement, an aldose reductase inhibitor, and myo-inositol. J Clin Invest **79**(5): 1479-85.
118. GREENE D.A., STEVENS M.J. und FELDMAN E.L. (1999): Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. Am J Med **107**(2B): 2S-8S.
119. GRIFFITHS I.R. und DUNCAN I.D. (1975): Age changes in the dorsal and ventral lumbar nerve roots of dogs. Acta Neuropathol (Berl) **32**(1): 75-85.
120. GROSS M.L., FOWLER C.J., HO R., RUSSELL R.C. und HARRISON M.J. (1988): Peripheral neuropathy complicating pancreatitis and major pancreatic surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry **51**(10): 1341-4.

121. HAMADA Y., ARAKI N., KOH N., NAKAMURA J., HORIUCHI S. und HOTTA N. (1996): Rapid formation of advanced glycation end products by intermediate metabolites of glycolytic pathway and polyol pathway. Biochem Biophys Res Commun **228**(2): 539-43.
122. HAUSER B. (1992): Die Bestimmung der sensiblen antidromen Nervenleitgeschwindigkeit beim Hund. Referenzbereiche und Anwendung zur Diagnose metabolischer Neuropathien am Beispiel der Urämie und des Diabetes mellitus. Diss. med. vet., München.
123. HEIM D. (1996): Erstellung einer Datenbank zur Erfassung neurologischer Krankheiten bei Tieren. Diss. med. vet., Bern.
124. HENDRICKSE M.T. und TRIGER D.R. (1992): Peripheral and cardiovascular autonomic impairment in chronic liver disease: prevalence and relation to hepatic function. J Hepatol **16**(1-2): 177-83.
125. HENDRICKSE M.T. und TRIGER D.R. (1993): Autonomic and peripheral neuropathy in primary biliary cirrhosis. J Hepatol **19**(3): 401-7.
126. HERMANN W. (1999). Leber. In: DAHME E. und WEISS E. (Hrsg.). Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 5. Aufl. Stuttgart, Enke: S. 200-230.
127. HINDFELT B. und HOLMIN T. (1980): Experimental porta-caval anastomosis and motor nerve conduction velocity in the rat. J Neurol **223**(3): 171-5.
128. HOFFMANN-LA-ROCHE-AG (1999): Roche-Lexikon Medizin, 4. Aufl. München, Hoffmann-La Roche AG und Urban & Schwarzenberg.
129. HORROBIN D.F. (1997): Essential fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. Diabetes **46 Suppl 2**: S90-3.
130. HUGHES R.A.C. (2002): Regular review: Peripheral neuropathy. BMJ **324**(7335): 466-469.
131. IDE C. (1996): Peripheral nerve regeneration. Neurosci Res **25**(2): 101-21.
132. IDO Y., MCHOWAT J., CHANG K.C., ARRIGONI-MARTELLI E., ORFALIAN Z., KILO C., CORR P.B. und WILLIAMSON J.R. (1994): Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. Diabetes **43**(12): 1469-77.
133. ILLA I., GRAUS F., FERRER I. und ENRIQUEZ J. (1989): Sensory neuropathy as the initial manifestation of primary biliary cirrhosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(11): 1307.
134. INDRIERI R.J., WHALEN L.R., CARDINET G.H. und HOLLIDAY T.A. (1987): Neuromuscular abnormalities associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in three dogs. J Am Vet Med Assoc **190**(5): 544-8.
135. INOUE A., TSUKADA N., KOH C.S. und YANAGISAWA N. (1987): Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. Neurology **37**(10): 1663-6.
136. ISHII D.N. (1995): Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Brain Res Brain Res Rev **20**(1): 47-67.
137. JAGGY A., GLAUS T., JR. und TIPOLD A. (1994): Neurologische Ausfallerscheinungen im Zusammenhang mit Hypothyreose beim Hund: Literaturübersicht und Fallbeschreibungen. Schweiz. Arch. Tierheilk. **136**: 257-264.
138. JAGGY A., OLIVER J.E., FERGUSON D.C., MAHAFFEY E.A. und GLAUS T., JR. (1994): Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. J Vet Intern Med **8**(5): 328-36.
139. JOHNSON C.A., KITTLESON M.D. und INDRIERI R.J. (1983): Peripheral neuropathy and hypotension in a diabetic dog. J Am Vet Med Assoc **183**(9): 1007-9, 965.
140. KALICHMAN M.W., CHALK C.H. und MIZISIN A.P. (1999): Classification of teased nerve fibers for multicenter clinical trials. J Peripher Nerv Syst **4**(3-4): 233-244.
141. KARDEL T. und NIELSEN V.K. (1972): Vibratory perception during ischaemia in chronic liver disease. Acta Neurol Scand Suppl **51**: 447-8.
142. KARDEL T. und NIELSEN V.K. (1974): Hepatic neuropathy. A clinical and electrophysiological study. Acta Neurol Scand **50**(4): 513-26.
143. KATHERMAN A.E. und BRAUND K.G. (1983): Polyneuropathy associated with diabetes mellitus in a dog. J Am Vet Med Assoc **182**(5): 522-4.

144. KEMPPAINEN R.J., THOMPSON F.N., LORENZ M.D., MUNNELL J.F. und CHAKRABORTY P.K. (1983): Effects of prednisone on thyroid and gonadal endocrine function in dogs. J Endocrinol **96**(2): 293-302.
145. KHARBANDA P.S., PRABHAKAR S., CHAWLA Y.K., DAS C.P. und SYAL P. (2003): Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol **18**(8): 922-926.
146. KING R.H., LLEWELYN J.G., THOMAS P.K., GILBEY S.G. und WATKINS P.J. (1989): Diabetic neuropathy: abnormalities of Schwann cell and perineurial basal laminae. Implications for diabetic vasculopathy. Neuropathol Appl Neurobiol **15**(4): 339-55.
147. KLAHR S., BOURGOIGNIE J., MILLER C.L., LUBOWITZ H. und BRICKER N.S. (1970). Studies in search of a natriuretic hormone in uremic patients. Proc. 4th Int. Congr. Nephrol., Stockholm, Karger.
148. KNILL-JONES R.P., GOODWILL C.J., DAYAN A.D. und WILLIAMS R. (1972): Peripheral neuropathy in chronic liver disease: clinical, electrodiagnostic, and nerve biopsy findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry **35**(1): 22-30.
149. KOPP A. (2002): Klinische und elektrodiagnostische Charakterisierung der neuromuskulären Manifestationen des caninen Hyperadrenokortizismus. Diss. med. vet., München.
150. KOPP A., MATIASEK K. und FISCHER A. (2002). Electrodiagnostic characterization of the neuromuscular manifestations in canine hyperadrenocorticism. Poster präsentiert beim 15th Annu Sympo ESVN/ECVN, Abstr. in J Vet Int Med 17(2): 254.
151. KORDELI E., LAMBERT S. und BENNETT V. (1995): AnkyrinG. A new ankyrin gene with neural-specific isoforms localized at the axonal initial segment and node of Ranvier. J Biol Chem **270**(5): 2352-9.
152. KORSHUNOV S.S., SKULACHEV V.P. und STARKOV A.A. (1997): High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. FEBS Lett **416**(1): 15-8.
153. KOYA D., JIROUSEK M.R., LIN Y.W., ISHII H., KUBOKI K. und KING G.L. (1997): Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. J Clin Invest **100**(1): 115-26.
154. KRAFT W. (1990): Kleintierkrankheiten, 2. Aufl. Stuttgart, Ulmer.
155. KRAFT W., DÜRR U.M., BOSTED H. und HEINRITZI K. (1999). Leber. In: KRAFT W. und DÜRR U.M. (Hrsg.). Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 5. Aufl. Stuttgart, New York, Schattauer: S. 112-139.
156. KRAFT W., DÜRR U.M., FÜLL M., BOSTED H. und HEINRITZI K. (1999). Harnapparat. In: KRAFT W. und DÜRR U.M. (Hrsg.). Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 5. Aufl. Stuttgart, New York, Schattauer: S. 169-200.
157. KRAFT W., FÜLL M., BOSTED H. und HEINRITZI K. (1999). Klinische Endokrinologie. In: KRAFT W. und DÜRR U.M. (Hrsg.). Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 5. Aufl. Stuttgart, New York, Schattauer: S. 212-234.
158. KRAMEK B.A., MOISE N.S., COOPER B. und RAFFE M.R. (1984): Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. J Am Vet Med Assoc **184**(1): 42-5.
159. KRINKE G. (1983): Spinal radiculoneuropathy in aging rats: demyelination secondary to neuronal dwindling? Acta Neuropathol **59**: 63-69.
160. KRINKE G., FROELICH E., HERRMANN M., SCHNIDER K., DA SILVA F., SUTER J. und TRABER K. (1988): Adjustment of the myelin sheath to axonal atrophy in the rat spinal root by the formation of infolded myelin loops. Acta Anat. **131**: 182-187.
161. KUBOKI K., JIANG Z.Y., TAKAHARA N., HA S.W., IGARASHI M., YAMAUCHI T., FEENER E.P., HERBERT T.P., RHODES C.J. und KING G.L. (2000): Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo : a specific vascular action of insulin. Circulation **101**(6): 676-81.
162. KURTZKE J.F. (1982): The current neurologic burden of illness and injury in the United States. Neurology **32**(11): 1207-14.
163. LEE A.T. und CERAMI A. (1992): Role of glycation in aging. Ann N Y Acad Sci **663**: 63-70.

164. LIDOVE O., CACOUB P., MAISONOBE T., SERVAN J., THIBAUT V., PIETTE J.C. und LEGER J.M. (2001): Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always associated with cryoglobulinaemia. Ann Rheum Dis **60**(3): 290-2.
165. LIN K.P., KWAN S.Y., CHEN S.Y., CHEN S.S., YEUNG K.B., CHIA L.G. und WU Z.A. (1993): Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. Neuroepidemiology **12**(5): 257-61.
166. LONGE A.C. und OSUNTOKUN B.O. (1989): Prevalence of neurological disorders in Udo, a rural community in southern Nigeria. Trop Geogr Med **41**(1): 36-40.
167. MACDONALD B.K., COCKERELL O.C., SANDER J.W. und SHORVON S.D. (2000): The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. Brain **123 ( Pt 4)**: 665-76.
168. MAGNANI P., CHERIAN P.V., GOULD G.W., GREENE D.A., SIMA A.A. und BROSIUS F.C., III. (1996): Glucose transporters in rat peripheral nerve: paranodal expression of GLUT1 and GLUT3. Metabolism **45**(12): 1466-73.
169. MAN N.K., CUEILLE G., FAGUER P., BOUDET J., PIERRAT D., ZINGRAFF J., SAUSSE A. und FUNCK-BRENTANO J.L. (1987): The fraction b 4-2: isolation, characterization and biological activities with reference to uremic polyneuropathy. Adv Exp Med Biol **223**: 135-40.
170. MANSOURI B., ADYBEIG B., RAYEGANI M., YASAMI S. und BEHSHAD V. (2001): Uremic neuropathy and the analysis of electrophysiological changes. Electromyogr Clin Neurophysiol **41**(2): 107-15.
171. MATIASEK K. (2004): Persönliche Mitteilung.
172. MAWDSLEY C. und MAYER R.F. (1965): Nerve conduction in alcoholic polyneuropathy. Brain **88**(2): 335-56.
173. MCDOUGALL A.J., DAVIES L. und MCCAUGHAN G.W. (2002): Rapid improvement of autonomic and peripheral neuropathy after liver transplantation: a single case report. Liver Transplantation: Official Publication Of The American Association For The Study Of Liver Diseases And The International Liver Transplantation Society **8**(2): 164-166.
174. MCDOUGALL A.J., DAVIES L. und MCCAUGHAN G.W. (2003): Autonomic and peripheral neuropathy in endstage liver disease and following liver transplantation. Muscle Nerve **28**(5): 595-600.
175. MEIER C. und BISCHOFF A. (1977): Polyneuropathy in hypothyroidism. Clinical and nerve biopsy study of 4 cases. J Neurol **215**(2): 103-14.
176. MENEGOS M., GASPAR P., LE BERT M., GALVEZ T., BURGAYA F., PALFREY C., EZAN P., ARNOS F. und GIRAULT J.A. (1997): Paranodin, a glycoprotein of neuronal paranodal membranes. Neuron **19**(2): 319-31.
177. MERRY A.C., YAMAMOTO K. und SIMA A.A. (1998): Imbalances in N-CAM, SAM and polysialic acid may underlie the paranodal ion channel barrier defect in diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract **40**(3): 153-60.
178. MIDRONI G. und BILBAO J.M. (1995): Biopsy Diagnosis of Peripheral Neuropathy. Boston, Butterworth-Heinemann.
179. MISSELBROOK N.G. (1987): Peripheral neuropathy in diabetic bitch. Vet Rec **121**(12): 287.
180. MIYATA T., VAN YPERSELE DE STRIHOUC., KUROKAWA K. und BAYNES J.W. (1999): Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. Kidney Int **55**(2): 389-399.
181. MIZISIN A.P., SHELTON G.D., BURGERS M.L., POWELL H.C. und CUDDON P.A. (2002): Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. J Neuropathol Exp Neurol **61**(10): 872-84.
182. MIZISIN A.P., SHELTON G.D., WAGNER S., RUSBRIGDE C. und POWELL H.C. (1998): Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. Acta Neuropathol **95**: 171-174.
183. MOISE N.S. und REIMERS T.J. (1983): Insulin therapy in cats with diabetes mellitus. J Am Vet Med Assoc **182**(2): 158-64.

184. MORGAN M.H., READ A.E. und CAMPBELL M.J. (1979): Clinical and electrophysiological studies of peripheral nerve function in patients with chronic liver disease. Clin Sci (Lond) **57**(1): 31-7.
185. MUNANA K.R. (1995): Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. Vet Clin North Am Small Anim Pract **25**(3): 715-30.
186. NAGPALA P.G., MALIK A.B., VUONG P.T. und LUM H. (1996): Protein kinase C beta 1 overexpression augments phorbol ester-induced increase in endothelial permeability. J Cell Physiol **166**(2): 249-55.
187. NEMNI R., BOTTACCHI E., FAZIO R., MAMOLI A., CORBO M., CAMERLINGO M., GALARDI G., ERENBOURG L. und CANAL N. (1987): Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry **50**(11): 1454-60.
188. NEUBERGER T.J., KALIMI O., REGELSON W., KALIMI M. und VRIES D. (1994): Glucocorticoids enhance the potency of Schwann cell mitogens. J Neurosci Res. **38**(3): 300-313.
189. NICKEL R., SCHUMMER A. und SEIFERLE E. (1992): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere Band IV. Berlin, Hamburg, Parey.
190. NICKEL S.N., FRAME B., BEBIN J., TOURTELLOTTE W.W., PARKER J.A. und HUGHES B.R. (1961): Myxedema neuropathy and myopathy. A clinical and pathologic study. Neurology **11**: 125-37.
191. NIELSEN V.K. (1971): The peripheral nerve function in chronic renal failure. I. Clinical symptoms and signs. Acta Med Scand **190**(1-2): 105-11.
192. NIELSEN V.K. (1971): The peripheral nerve function in chronic renal failure. II. Intercorrelation of clinical symptoms and signs and clinical grading of neuropathy. Acta Med Scand **190**(1-2): 113-7.
193. NIELSEN V.K. (1972): The peripheral nerve function in chronic renal failure. IV. An analysis of the vibratory perception threshold. Acta Med Scand **191**(4): 287-96.
194. NIELSEN V.K. (1973): The peripheral nerve function in chronic renal failure. V. Sensory and motor conduction velocity. Acta Med Scand **194**(5): 445-54.
195. NIELSEN V.K. (1973): The peripheral nerve function in chronic renal failure. VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy. Acta Med Scand **194**(5): 455-62.
196. NIELSEN V.K. (1974): The peripheral nerve function in chronic renal failure. IX. Recovery after renal transplantation. Electrophysiological aspects (sensory and motor nerve conduction). Acta Med Scand **195**(3): 171-80.
197. NIELSEN V.K. (1974): The peripheral nerve function in chronic renal failure. VII. Longitudinal course during terminal renal failure and regular hemodialysis. Acta Med Scand **195**(3): 155-62.
198. NIELSEN V.K. (1974): The peripheral nerve function in chronic renal failure. VIII. Recovery after renal transplantation. Clinical aspects. Acta Med Scand **195**(3): 163-70.
199. NIELSEN V.K. und WINKEL P. (1971): The peripheral nerve function in chronic renal failure. III. A multivariate statistical analysis of factors presumed to affect the development of clinical neuropathy. Acta Med Scand **190**(1-2): 119-25.
200. NIERMEIJER P. und GIPS C.H. (1975): Guillain-Barre syndrome in acute HBs Ag-positive hepatitis. Br Med J **4**(5999): 732-3.
201. NISHIKAWA T., EDELSTEIN D., DU X.L., YAMAGISHI S., MATSUMURA T., KANEDA Y., YOREK M.A., BEEBE D., OATES P.J., HAMMES H.P., GIARDINO I. und BROWNLEE M. (2000): Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature **404**(6779): 787-90.
202. NONAKA A., KIRYU J., TSUJIKAWA A., YAMASHIRO K., MIYAMOTO K., NISHIWAKI H., HONDA Y. und OGURA Y. (2000): PKC-beta inhibitor (LY333531) attenuates leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci **41**(9): 2702-6.

203. OATES P.J. (2002): Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. Int Rev Neurobiol **50**: 325-92.
204. OBROSOVA I.G. (2002): How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? Int Rev Neurobiol **50**: 3-35.
205. OH S.J., CLEMENTS R.S., JR., LEE Y.W. und DIETHELM A.G. (1978): Rapid improvement in nerve conduction velocity following renal transplantation. Ann Neurol **4**(4): 369-73.
206. PERRETTI A., GENTILE S., BALBI P., PERSICO M. und CARUSO G. (1995): Peripheral neuropathy in liver cirrhosis. A clinical and electrophysiological study. Ital J Gastroenterol **27**(7): 349-54.
207. PETERSON M.E., GILBERTSON S.R. und DRUCKER W.D. (1982): Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia. J Am Vet Med Assoc **180**(5): 542-544.
208. POLIAK S., GOLLAN L., MARTINEZ R., CUSTER A., EINHEBER S., SALZER J.L., TRIMMER J.S., SHRAGER P. und PELES E. (1999): Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K<sup>+</sup> channels. Neuron **24**(4): 1037-47.
209. POLLARD J.D. (1993). Neuropathy in diseases of the thyroid and pituitary glands. In: DYCK P.J., THOMAS P.K. und LOW P.A. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 3. Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 1266-1274.
210. POLLARD J.D., MCLEOD J.G., HONNIBAL T.G. und VERHEIJDEN M.A. (1982): Hypothyroid polyneuropathy. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases. J Neurol Sci **53**(3): 461-71.
211. POLYDEKIS M., GRIFFIN J.W. und MCARTHUR J. (2003): New insights into diabetic polyneuropathy. Jama **290**(10): 1371-6.
212. PRADILLA A.G., VESGA A.B. und LEON-SARMIENTO F.E. (2003): [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. Rev Panam Salud Publica **14**(2): 104-11.
213. RITCHIE J.M., BLACK J.A., WAXMAN S.G. und ANGELIDES K.J. (1990): Sodium channels in the cytoplasm of Schwann cells. Proc Natl Acad Sci U S A **87**(23): 9290-4.
214. ROPPER A.H. (1993): Accelerated neuropathy of renal failure. Arch Neurol **50**(5): 536-9.
215. ROSALES R.L., NAVARRO J., IZUMO S., OSAME M., NAIDAS O., ORDINARIO A. und IGATA A. (1988): Sural nerve morphology in asymptomatic uremia. Eur Neurol **28**(3): 156-60.
216. RYLE C., LEOW C.K. und DONAGHY M. (1997): Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. Muscle Nerve **20**(5): 577-84.
217. SAGARA M., SATOH J., WADA R., YAGIHASHI S., TAKAHASHI K., FUKUZAWA M., MUTO G., MUTO Y. und TOYOTA T. (1996): Inhibition of development of peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats with N-acetylcysteine. Diabetologia **39**(3): 263-9.
218. SAHA S.P., BHATTACHARYA S., DAS S.K., MAITY B., ROY T. und RAUT D.K. (2003): Epidemiological study of neurological disorders in a rural population of Eastern India. J Indian Med Assoc **101**(5): 299-300, 302-4.
219. SAID G., BOUDIER L., SELVA J., ZINGRAFF J. und DRUEKE T. (1983): Different patterns of uremic polyneuropathy: clinicopathologic study. Neurology **33**(5): 567-74.
220. SANDER S., OUVRIER R.A., MCLEOD J.G., NICHOLSON G.A. und POLLARD J.D. (2000): Clinical syndromes associated with tomacula or myelin swellings in sural nerve biopsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry **68**: 483-488.
221. SAYERS N.M., BESWICK L.J., MIDDLEMAS A., CALCUTT N.A., MIZISIN A.P., TOMLINSON D.R. und FERNYHOUGH P. (2003): Neurotrophin-3 prevents the proximal accumulation of neurofilament proteins in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes **52**(9): 2372-80.
222. SCHIFFRIN E.L. und TOUYZ R.M. (1998): Vascular biology of endothelin. J Cardiovasc Pharmacol **32 Suppl 3**: S2-13.



223. SCHINDLER H. und KOLLER K. (1974): Schwere Myopathie und periphere Nervenläsion bei Cushing-Syndrom infolge eines Nebennierenrindenadenoms. Wiener medizinische Wochenschrift **124**(51-52): 758-761.
224. SCHMIDT P. und DAHME E. (1999). Organe der inneren Sekretion (endokrines System). In: DAHME E. und WEISS E. (Hrsg.). Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 5. Aufl. Stuttgart, Enke: S. 459-483.
225. SCHROEDER J.M. (1999): Spezielle pathologische Anatomie, Band 13/VIII, Pathologie peripherer Nerven. Berlin, Springer.
226. SENEVIRATNE K.N. und PEIRIS O.A. (1968): The effect of ischaemia on the excitability of sensory nerves in diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry **31**(4): 348-53.
227. SENEVIRATNE K.N. und PEIRIS O.A. (1969): The effects of hypoxia on the excitability of the isolated peripheral nerves of alloxan-diabetic rats. J Neurol Neurosurg Psychiatry **32**(5): 462-9.
228. SENEVIRATNE K.N. und PEIRIS O.A. (1970): Peripheral nerve function in chronic liver disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(5): 609-14.
229. SENEVIRATNE K.N. und PEIRIS O.A. (1970): The role of diffusion barriers in determining the excitability of peripheral nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry **33**(3): 310-8.
230. SHAHANI B. und RUSSELL W.R. (1969): Motor neurone disease. An abnormality of nerve metabolism. J Neurol Neurosurg Psychiatry **32**(1): 1-5.
231. SHAW J.E. und ZIMMET P.Z. (1999): The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetes Reviews.
232. SHEETZ M.J. und KING G.L. (2002): Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. Jama **288**(20): 2579-88.
233. SHERLOCK S. (1967): Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. Extrait de la Revue Internationale de Hepatologic Tom XII, No: 713.
234. SHIBA T., INOBUCHI T., SPORTSMAN J.R., HEATH W.F., BURSELL S. und KING G.L. (1993): Correlation of diacylglycerol level and protein kinase C activity in rat retina to retinal circulation. Am J Physiol **265**(5 Pt 1): E783-93.
235. SHIBAHARA N., OKADA S., ONISHI S., HAMADA K., TAKASAKI N., MIYAZAKI S., NAKAGAKI I. und SASAKI S. (1990): Axoplasmic electrolyte contents measured by X-ray microanalysis in experimental uremic neuropathy. Nippon Jinzo Gakkai Shi **32**(8): 885-92.
236. SHIRABE T., TAWARA S., TERAOKA A. und ARAKI S. (1975): Myxoedematous polyneuropathy: a light and electron microscopic study of the peripheral nerve and muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry **38**(3): 241-7.
237. SIDENIUS P., NAGEL P., LARSEN J.R., BOYE N. und LAURBERG P. (1987): Axonal transport of slow component a in sciatic nerves of hypo- and hyperthyroid rats. J Neurochem **49**(6): 1790-5.
238. SIMA A.A. (2003): New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. Cell. Mol. Life Sci. **60**: 2445-2464.
239. SIMA A.A. und BRISMAR T. (1985): Reversible diabetic nerve dysfunction: structural correlates to electrophysiological abnormalities. Ann Neurol **18**(1): 21-9.
240. SIMA A.A., LATTIMER S.A., YAGIHASHI S. und GREENE D.A. (1986): Axo-glial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. J Clin Invest **77**(2): 474-84.
241. SIMA A.A., NATHANIEL V., BRIL V., MCEWEN T.A. und GREENE D.A. (1988): Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy. J Clin Invest **81**(2): 349-64.
242. SIMA A.A., PRASHAR A., NATHANIEL V., BRIL V., WERB M.R. und GREENE D.A. (1993): Overt diabetic neuropathy: Repair of axo-glial dysjunction and axonal atrophy by aldose reductase inhibition and its correlation to improvement in nerve conduction velocity. Diabet Med **10**: 115-121.

243. SIMA A.A., RISTIC H., MERRY A., KAMIJO M., LATTIMER S.A., STEVENS M.J. und GREENE D.A. (1996): Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. J Clin Invest **97**(8): 1900-7.
244. SIMA A.A. und SUGIMOTO K. (1999): Experimental diabetic neuropathy: an update. Diabetologia **42**(7): 773-88.
245. SIMA A.A., ZHANG W., XU G., SUGIMOTO K., GUBERSKI D. und YOREK M.A. (2000): A comparison of diabetic polyneuropathy in type II diabetic BBZDR/Wor rats and in type I diabetic BB/Wor rats. Diabetologia **43**(6): 786-93.
246. SIMA A.A.F., ZHANG W., LI Z.-G., MURAKAWA Y. und PIERSON C.R. (2004): Molecular Alterations Underlie Nodal and Paranodal Degeneration in Type 1 Diabetic Neuropathy and Are Prevented by C-Peptide. Diabetes **53**(6): 1556-1563.
247. SIMPSON J.A. (1962). The neuropathies. In: WILLIAMS D.J. (Hrsg.). Modern trends in Neurology, Series 3. London, Butterworth: S. 245-291.
248. SINGH R., BARDEN A., MORI T. und BEILIN L. (2001): Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia **44**(2): 129-46.
249. SOLDERS G., PERSSON A. und GUTIERREZ A. (1985): Autonomic dysfunction in non-diabetic terminal uraemia. Acta Neurol Scand **71**(4): 321-7.
250. SORKIN L.S. (2000): Antibody activation and immune reactions: potential linkage to pain and neuropathy. Pain Medicine **1**(4): 296-302.
251. SPALLONE V., MAZZAFERRO S., TOMEI E., MAIELLO M.R., GENTILE F., LUNGARONI G., COEN G. und MENZINGER G. (1990): Autonomic neuropathy and secondary hyperparathyroidism in uremia. Journal of the Autonomic Nervous System **30**(Supplement 1): S149-S151.
252. SRINIVASAN S., STEVENS M. und WILEY J.W. (2000): Diabetic peripheral neuropathy: evidence for apoptosis and associated mitochondrial dysfunction. Diabetes **49**(11): 1932-1938.
253. STEIN S.A., MCINTIRE D.D., KIRKPATRICK L.L., ADAMS P.M. und BRADY S.T. (1991): Hypothyroidism selectively reduces the rate and amount of transport for specific SCb proteins in the hyt/hyt mouse optic nerve. J Neurosci Res **30**(1): 28-41.
254. STEISS J.E., ORSHER A.N. und BOWEN J.M. (1981): Electrodiagnostic analysis of peripheral neuropathy in dogs with diabetes mellitus. Am J Vet Res **42**(12): 2061-4.
255. STEVENS M.J. (1995): Nitric oxide as a potential bridge between the metabolic and vascular hypotheses of diabetic neuropathy. Diabet Med **12**(4): 292-5.
256. STEVENS M.J., LATTIMER S.A., FELDMAN E.L., HELTON E.D., MILLINGTON D.S., SIMA A.A. und GREENE D.A. (1996): Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na,K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat. Metabolism **45**(7): 865-72.
257. SUGIMOTO K., MURAKAWA Y. und SIMA A.A. (2000): Diabetic neuropathy--a continuing enigma. Diabetes Metab Res Rev **16**(6): 408-33.
258. SUGIMOTO K., ZHANG W., XU G. und SIMA A.A.F. (1999): Localization of insulinreceptor isoforms in rat peripheral nerve (Abstract). Diabetes **48** (Suppl. 1): 654A.
259. SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F. und DE LAHUNTA A. (1995). Metabolic and nutritional disorders affecting the peripheral nervous system. In: SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F. und DE LAHUNTA A. (Hrsg.). Veterinary Neuropathology. St. Louis, MO, Mosby: S. 458-465.
260. SZOLLAR S.M., CZYRNY J.J. und HEFFNER R.R., JR. (1988): Neurologic complications of thyrotoxicosis: case report. Arch Phys Med Rehabil **69**(1): 41-3.
261. TANCK J. (2004): Studie zur morphometrischen Auswertung peripherer Nerven. Diss. med. vet., München.
262. TEGNER R. und BRISMAR T. (1982): Peripheral nerve function in acute and chronic uremia in rats. Acta Physiol Scand **115**(2): 287-8.
263. THOMAS P.K. (1971): The morphological basis for alterations in nerve conduction in peripheral neuropathy. Proc R Soc Med **64**(3): 295-8.

264. THOMAS P.K., HOLLINRAKE K., LASCELLES R.G., O'SULLIVAN D.J., BAILLOD R.A., MOORHEAD J.F. und MACKENZIE J.C. (1971): The polyneuropathy of chronic renal failure. Brain **94**(4): 761-80.
265. THOMAS P.K. und TOMLINSON D.R. (1993). Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: DYCK P.J., THOMAS P.K., GRIFFIN J.W., LOW P.A. und PODUSLO J.F. (Hrsg.). Peripheral Neuropathy, 2. Aufl. Philadelphia, WB Saunders Company: S. 1219-1250.
266. THOMAS P.K. und WALKER J.G. (1965): Xanthomatous neuropathy in primary biliary cirrhosis. Brain **88**(5): 1079-88.
267. THORESEN S. und BREDAL W. (1997): What is the diagnosis? [Diabetes mellitus with diabetes-related neuropathy in a cat], [Norwegian]. Norsk Vet **109**: 307-308.
268. THORNALLEY P.J., LANGBORG A. und MINHAS H.S. (1999): Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. Biochem J **344 Pt 1**: 109-16.
269. THULUVATH P.J. und TRIGER D.R. (1989): Autonomic neuropathy and chronic liver disease. Q J Med **72**(268): 737-47.
270. THUROCZY J., BALOGH L., HUSZENICZA G., JANOKI G.A. und KULCSAR M. (1998): Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs as compared to human diagnostic methods: a review. Acta Vet Hung **46**(2): 157-73.
271. TIMIRAS P.S. und NZEKWE E.U. (1989): Thyroid hormones and nervous system development. Biol Neonate **55**(6): 376-85.
272. TIMPERLEY W.R., WARD J.D., PRESTON F.E., DUCKWORTH T. und O'MALLEY B.C. (1976): A reassessment of vascular factors in relation to intravascular coagulation. Diabetologia **12**(3): 237-43.
273. TOMLINSON D.R. (1999): Mitogen-activated protein kinases as glucose transducers for diabetic complications. Diabetologia **42**(11): 1271-81.
274. TOSCANO A., RODOLICO C., BENVENGA S., GIRLANDA P., LAURA M., MAZZEO A., NOBILE-ORAZIO E., TRIMARCHI F., VITA G. und MESSINA C. (2002): Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. Neuromuscular Disorders **12**(6): 566-568.
275. TRIGER D.R. und WRIGHT R. (1973): Hyperglobulinaemia in liver disease. Lancet **1**(7818): 1494-6.
276. TSUKADA N., KOH C.S., INOUE A. und YANAGISAWA N. (1987): Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen. J Neurol Sci **77**(2-3): 203-16.
277. TSUKADA N., KOH C.S., OWA M. und YANAGISAWA N. (1983): Chronic neuropathy associated with immune complexes of hepatitis B virus. J Neurol Sci **61**(2): 193-210.
278. VANDEVELDE M. und FANKHAUSER R. (1987): Einführung in die veterinärmedizinische Neurologie. Berlin und Hamburg, Paul Parey.
279. VITA G., DATTOLA R., CALABRO R., MANNA L., VENUTO C., TOSCANO A., SAVICA V. und BELLINGHERI G. (1988): Comparative analysis of autonomic and somatic dysfunction in chronic uraemia. Eur Neurol **28**(6): 335-40.
280. VITA G., MESSINA C., SAVICA V. und BELLINGHERI G. (1990): Uraemic autonomic neuropathy. Journal of the Autonomic Nervous System **30**(Supplement 1): S179-S184.
281. VITAL C. und VALLAT J.M. (1987): Ultrastructural study of the human diseased peripheral nerve, 2. Aufl. New York, Elsevier.
282. VLASSARA H., BROWNLEE M. und CERAMI A. (1981): Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A **78**(8): 5190-2.
283. VLASSARA H., BROWNLEE M. und CERAMI A. (1983): Excessive nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. Diabetes **32**(7): 670-4.
284. VLASSARA H., BROWNLEE M. und CERAMI A. (1985): Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. Diabetes **34**(6): 553-7.
285. VLASSARA H. und PALACE M.R. (2002): Diabetes and advanced glycation endproducts. J Intern Med **251**(2): 87-101.

286. VOZIYAN P.A., METZ T.O., BAYNES J.W. und HUDSON B.G. (2002): A post-Amadori inhibitor pyridoxamine also inhibits chemical modification of proteins by scavenging carbonyl intermediates of carbohydrate and lipid degradation. J Biol Chem **277**(5): 3397-403.
287. WALKER D., SIDDIQUE I., ANDERSON H., GARDINER T.A., ARCHER D.B., BOULTON A.J.M. und MALIK R.A. (2001): Nerve pathology in the type 1 diabetic dog: effects of treatment with sulindac. J Peripher Nerv Syst **6**(4): 219-26.
288. WANG C., LI Y., WIBLE B., ANGELIDES K.J. und ISHII D.N. (1992): Effects of insulin and insulin-like growth factors on neurofilament mRNA and tubulin mRNA content in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Brain Res Mol Brain Res **13**(4): 289-300.
289. WANG M.S., WU Y., CULVER D.G. und GLASS J.D. (2000): Pathogenesis of axonal degeneration: parallels between Wallerian degeneration and vincristine neuropathy. Journal Of Neuropathology And Experimental Neurology **59**(7): 599-606.
290. WEIMBS T. und STOFFEL W. (1994): Topology of CNS myelin proteolipid protein: evidence for the nonenzymatic glycosylation of extracytoplasmic domains in normal and diabetic animals. Biochemistry **33**(34): 10408-15.
291. WEISS E. (1999). Harnorgane. In: DAHME E. und WEISS E. (Hrsg.). Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere, 5. Aufl. Stuttgart, Enke: S. 243-277.
292. WELLS-KNECHT K.J., ZYZAK D.V., LITCHFIELD J.E., THORPE S.R. und BAYNES J.W. (1995): Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. Biochemistry **34**(11): 3702-9.
293. WELT L.G., SACHS J.R. und MCMANUS T.J. (1964): An ion transport defect in erythrocytes from uremic patients. Trans Assoc Am Physicians **77**: 169-81.
294. WIECZOREK L. (2001): Persönliche Mitteilung.
295. WIECZOREK L. (2002): Nervenzupfpräparation (nerve fiber teasing) in der Diagnostik peripherer Neuropathien beim Tier - Methodik und Interpretation -. Diss. Med. Vet., München.
296. WILLIAMS B., GALLACHER B., PATEL H. und ORME C. (1997): Glucose-induced protein kinase C activation regulates vascular permeability factor mRNA expression and peptide production by human vascular smooth muscle cells in vitro. Diabetes **46**(9): 1497-503.
297. WILLIAMS S.K., HOWARTH N.L., DEVENNY J.J. und BITENSKY M.W. (1982): Structural and functional consequences of increased tubulin glycosylation in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A **79**(21): 6546-50.
298. WOLFF A. (1984): Neuropathy associated with transient diabetes mellitus in 2 cats. Mod Vet Pract **65**(9): 726, 728.
299. WOLFF S.P., BASCAL Z.A. und HUNT J.V. (1989): "Autoxidative glycosylation": free radicals and glycation theory. Prog Clin Biol Res **304**: 259-75.
300. WOLFF S.P., JIANG Z.Y. und HUNT J.V. (1991): Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. Free Radic Biol Med **10**(5): 339-52.
301. WORLD HEALTH ORGANISATION (1980): International classification of impairments, disabilities and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of diseases. Geneva, Switzerland, WHO.
302. YAGIHASHI S., KAMIJO M. und WATANABE K. (1990): Reduced myelinated fiber size correlates with loss of axonal neurofilaments in peripheral nerve of chronically streptozotocin diabetic rats. Am J Pathol **136**(6): 1365-73.
303. YASUDA H., TERADA M., MAEDA K., KOGAWA S., SANADA M., HANEDA M., KASHIWAGI A. und KIKKAWA R. (2003): Diabetic neuropathy and nerve regeneration. Progress in Neurobiology **69**(4): 229-285.
304. ZERBE C.A. (1999): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and pathophysiology of hyperadrenocorticism. Compendium; Small animals/Exotics **21**(12): 1134-1137; 1159-1161.
305. ZIFKO U.A. (2000): Long-term outcome of critical illness polyneuropathy. Muscle Nerve Suppl **9**: S49-52.

Herrn Prof. Dr. W. Schmahl möchte ich für die Überlassung des Dissertationsthemas und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung danken.

Ein ganz besonderer persönlicher Dank gilt Herrn Dr. K. Matiasek für die hervorragende Betreuung und vor allem für seine geduldige Unterstützung bei der Verwirklichung dieser Doktorarbeit.

Dem Laborteam vom Institut für Neuropathologie und ganz besonders Frau Siebert möchte ich für ihre tatkräftige Mithilfe und vor allem für ihre immer aufmunternden Worte danken.

Meinen lieben Eltern und meiner Großmutter danke ich aus tiefstem Herzen für die großartige Unterstützung in jeder Hinsicht. Ohne sie wäre eine solche Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an meine Freunde, insbesondere Ulla, Sabine und auch Pascal.

# BETTINA WOLFF

## PERSÖNLICHE ANGABEN:

---

Geburtsdatum: 11.05.1974  
Geburtsort: Ulm / Donau  
Eltern: Günter Wolff  
Marieluise Wolff, geborene Schweizer

## AUSBILDUNG

---

1980 - 1984 Grundschole / Dornstadt  
1984 - 1993 Schubart Gymnasium / Ulm  
1.10.93 – 30.9.94 Studium der Wirtschaftsmathematik an der Universität Ulm  
1.04.95 – 30.9.95 Studium der Wirtschaftsmathematik an der Universität Ulm  
1.10.95 – 29.3.01 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München  
April 2001 Approbation als Tierärztin  
August 2001 bis November 2004 Doktorandin am Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München