

Das idiopathische Vestibularsyndrom beim alten Hund

von Elisabeth Posselt

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

Das idiopathische Vestibularsyndrom beim alten Hund

von Elisabeth Posselt

aus Kolbermoor

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von

Prof. Dr. Andrea Fischer

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, PhD

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael H. Erhard

Tag der Promotion: 29. Juli 2017

Meinen Eltern und meiner Schwester

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	2
1.	Akutes Vestibularsyndrom beim alten Hund	2
1.1.	Ursachen und Differentialdiagnosen	3
1.1.1.	Peripheres Vestibularsyndrom	4
1.1.2.	Zentrales Vestibularsyndrom	5
1.2.	Diagnostik	6
1.3.	Therapie.....	9
1.4.	Prognose	11
2.	Akute vestibuläre Erkrankungen beim Menschen	12
2.1.	Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel	12
2.1.1.	Symptome.....	12
2.1.2.	Pathophysiologie	13
2.1.3.	Diagnose.....	13
2.1.4.	Therapie.....	14
2.1.5.	Prognose	15
2.2.	Morbus Menière	16
2.2.1.	Symptome.....	16
2.2.2.	Pathophysiologie	17
2.2.3.	Diagnose.....	18
2.2.4.	Therapie.....	20
2.2.5.	Prognose	22
2.3.	Neuritis vestibularis.....	22
2.3.1.	Symptome.....	23
2.3.2.	Pathophysiologie	23
2.3.3.	Diagnose.....	24
2.3.4.	Therapie.....	26
2.3.5.	Prognose	27
2.4.	Vaskuläre Erkrankungen und andere Ursachen	27
III.	MATERIAL UND METHODEN	31
1.	Patientenauswahl.....	31

2.	Durchgeführte Untersuchungen	31
2.1.	Anamnese und klinische Untersuchung	32
2.2.	Neurologische Untersuchung	32
2.3.	Laboruntersuchungen	33
2.4.	Blutdruckmessung	33
2.5.	Ohruntersuchung	33
2.6.	Liquoranalyse	34
3.	Bildgebende Diagnostik	34
3.1.	Tumorscreening	34
3.1.1.	Röntgen Thorax	34
3.1.2.	Ultraschall Abdomen	35
3.2.	Kernspintomographie/Computertomographie	35
4.	Therapie	35
4.1.	Infusionstherapie	35
4.2.	Antiemetika	36
4.3.	Propentofyllin	36
5.	Evaluierung des Krankheitsverlaufs	36
5.1.	Vestibuläres Score	37
5.2.	Erfassen der Rezidive	38
6.	Statistik	39
IV.	ERGEBNISSE	40
1.	Patientenauswahl	40
2.	Krankheitsverlauf	43
2.1.	Akute Phase	43
2.2.	Langzeitverlauf	44
2.2.1.	Auswertung des vestibulären Scores	45
2.2.2.	Weiterer Verlauf nach Ende der Kontrolluntersuchungen	53
3.	Befunde durchgeführter Untersuchungen	55
3.1.	Blutuntersuchungen	55
3.1.1.	Blutbild, Elektrolyte und Serumprofil	55
3.1.2.	Schilddrüsenhormonkonzentrationen	56
3.2.	Blutdruckmessung	58

3.3.	Tumorscreening.....	61
3.4.	Otoskopie und Ohrzytologie	62
3.5.	Befunde der Untersuchung mit Kernspintomographie oder Computertomographie.....	64
3.6.	Liquorbefunde	64
4.	Therapie	65
4.1.	Vorbehandlung.....	65
4.2.	Therapie der vestibulären Symptome.....	66
4.2.1.	In akuter Phase	66
4.2.2.	Langzeittherapie mit Propentofyllin.....	67
5.	Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen.....	69
5.1.	Vorerkrankungen und deren Behandlung	69
5.2.	Begleiterkrankungen und deren Behandlung	70
6.	Rezidive	73
7.	Pathologische Befunde	76
8.	Überlebenszeit.....	78
V.	DISKUSSION	80
1.	Studienaufbau und Patientenauswahl.....	80
2.	Krankheitsverlauf und neurologische Symptome	81
3.	Vestibuläres Score	83
4.	Therapie mit Propentofyllin.....	86
5.	Rezidivrate	89
6.	Vergleich mit der Humanmedizin	90
7.	Ausblick.....	93
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	94
VII.	SUMMARY.....	95
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	96
IX.	ANHANG	103
X.	DANKSAGUNG	108

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AV-Block	atrioventrikulärer Block
BAEP	Brainstem auditory evoked potentials
BD	Blutdruck
BMBT	Buccal Mucosal Bleeding Time
BPPV	Benign paroxysmal positional vertigo
BSH	Belgischer Schäferhund
BSV	Bandscheibenvorfall
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
CP	Kanalparese
CRP	Canalith Repositioning Procedure
cVEMP	zervikal vestibulär evozierte myogene Potentiale
CT	Computertomographie
dB	Dezibel
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSH	Deutscher Schäferhund
EMG	Elektromyographie
ESAS	Edmonton Symptom Assessment System
ft4	freies Thyroxin
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
ggr.	geringgradig
g/l	Gramm pro Liter
GME	Granulomatöse Meningoenzephalitis
HCO ₃	Hydrogencarbonat
HGM	Hintergliedmaße
hgr.	hochgradig
H3-Rezeptor	Histamin-H3-Rezeptor
HSV-1	Herpes simplex-Virus Typ 1
HTA	Haustierarzt
inkl.	inclusive
i.v.	intravenös

k	kastriert
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KSH	Kopfschiefhaltung
LWS	Lendenwirbelsäule
m	männlich
mg	Milligramm
mgr.	mittelgradig
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/L	Millimol pro Liter
MR/MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
NGF	Nerve Growth Factor
NSAIDs	Nichtsteroidale Antiphlogistika
OE	Otitis externa
OM/OI	Otitis media/interna
oVEMP	okulär vestibulär evozierte myogene Potentiale
Pat.Nr.	Patientennummer
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
s.c.	subkutan
spp.	species
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Staph.	Staphylococcus
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TECA	Total ear canal ablation
tgl.	täglich
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UV	Umfangsvermehrung
V. a.	Verdacht auf

VEMP	Vestibulär evozierte myogene Potentiale
VHS	Vertebral Heart Score
Vit	Vitamin
VOR	Vestibulookulärer Reflex
VS	Vestibularsyndrom
VSS	Vertigo Symptom Scale
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
3-T-MRT	3 Telsa Magnetresonanztomographie
µl	Mikroliter

I. EINLEITUNG

Gleichgewichtserkrankungen sind eine der häufigsten neurologischen Vorstellungsgründe in der tierärztlichen Praxis (KENT et al., 2010; KRAELING, 2014). Im Gegensatz zur Katze treten die Gleichgewichtsstörungen beim Hund vor allem beim alten Tier auf (KRAELING, 2014; LOWRIE, 2012; THOMAS, 2000). Die akut einsetzenden und zum Teil sehr schweren Symptome in Form von Ataxie, Kopfschiefhaltung und horizontalem oder rotatorischen Nystagmus (Troxel et al., 2005) sind für viele Besitzer beängstigend (KRAELING, 2014). Häufig werden die Symptome von Übelkeit mit Erbrechen und einer daraus resultierenden Anorexie begleitet (KRAELING, 2014). Da es sich hierbei jedoch oft um eine gutartige und selbstheilende Gleichgewichtserkrankung, dem sogenannten idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom, handelt (DE LAHUNTA & GLASS, 2009), sollte keine vorzeitige Entscheidung zur Euthanasie getroffen werden. Vielmehr ist es von grundlegender Wichtigkeit, andere Erkrankungen, die für die Symptome verantwortlich sein könnten, auszuschließen. Zentrale Geschehen haben grundsätzlich eine schlechtere Prognose als periphere Erkrankungen (LOWRIE, 2012). Neben dem idiopathischen Vestibularsyndrom können Gehirntumore, Gehirnentzündungen oder intrakranielle Blutungen bzw. Infarkte auf Höhe des Hirnstamms oder Kleinhirns, ebenso wie Mittel-/Innenohrentzündungen für die Symptome verantwortlich sein (DE LAHUNTA & GLASS, 2009; KENT et al., 2010). Erfolgt die Diagnose eines idiopathischen Vestibularsyndroms, kann dem erkrankten Hund die nötige Zeit gegeben werden, um sich von den schweren Symptomen zu erholen. Die Länge der Erholungszeit variiert zwischen Tagen und Wochen (KENT et al., 2010; KRAELING, 2014). Eine dezente Kopfschiefhaltung kann zurückbleiben (KENT et al., 2010).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Krankheitsverlauf des geriatrischen Vestibularsyndroms anhand einer Gruppe von Patienten, die umfangreiche Diagnostik erhielten, zu beschreiben. Ebenso soll durch Beobachtung der Patienten über einen längeren Zeitraum die Rezidivrate erfasst werden. Da akute Schwindelsymptome auch in der Humanmedizin zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen zählen, stellt sich zudem die Frage, ob das idiopathische Vestibularsyndrom ein Tiermodell für verschiedene, akut auftretende humane Schwindelsyndrome ist (STRAIN, 2010).

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Akutes Vestibularsyndrom beim alten Hund

Das Vestibularorgan ist für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zuständig und koordiniert die Position der Augen und Beine sowie die Körperhaltung je nach Lage und Bewegung des Kopfes (DE LAHUNTA & GLASS, 2009; KENT et al., 2010; KRAELING, 2014). Es handelt sich um ein sensorisches System, welches aus verschiedenen Komponenten besteht (KENT et al., 2010). In der Peripherie sind die Rezeptoren des Vestibulums und der Bogengänge im Innenohr und der vestibuläre Anteil des achten Gehirnnervs (N. vestibulocochlearis) zugehörig (LOWRIE, 2012). Dieser Anteil steht im engen Zusammenhang mit dem Hörorgan. Der zentrale Anteil des Gleichgewichtorgans besteht aus den Kernen des N. vestibulocochlearis im Hirnstamm und dem Pedunculus cerebellaris caudalis und dem Lobus flocculonodularis des Kleinhirns (KENT et al., 2010). Kommt es zur Störung eines oder mehrerer dieser Gebiete oder deren Verbindungen, treten meist akute und zum Teil schwere Symptome wie Kopfschiefhaltung, spontane rhythmische Augenbewegungen (pathologischer Nystagmus) und schwankender Gang (vestibuläre Ataxie) auf (KRAELING, 2014; TROXEL et al., 2005). Die Ataxie kann von nur leichtem Lehnen und Seitwärtsdrall über Umfallen während des Laufens bis hin zu Rollbewegungen und Unvermögen zu Stehen und Gehen reichen (DE LAHUNTA & GLASS, 2009; ROSSMEISL, 2010; TROXEL et al., 2005). Der pathologische Nystagmus besteht meist aus einer schnellen und langsamen Phase, wobei er nach Richtung der schnellen Phase benannt wird (THOMAS, 2000). Meist sind die Symptome seitenbetont und ipsilateral zur Läsion. Die schnelle Phase des Nystagmus geht hierbei in Richtung zur gesunden Seite (KENT et al., 2010). Eine Ausnahme ist das paradoxe Vestibularsyndrom, welches durch eine Kopfschiefhaltung kontralateral zur Läsion und einem spontanen Nystagmus mit schneller Phase zur kranken Seite hin gekennzeichnet ist. Bei einigen Erkrankungen kann es jedoch auch zu einem bilateralen Vestibularsyndrom kommen. Eine Seitenbetonung der Kopfschiefhaltung und der Ataxie ist bei dieser Form nicht zu erkennen. Typische Anzeichen für diese Erkrankung sind weit ausgreifende und schwingende Kopfbewegungen von einer Seite zur anderen und das Fehlen des physiologischen und pathologischen Nystagmus (DE LAHUNTA & GLASS, 2009; KENT et al., 2010).

1.1. Ursachen und Differentialdiagnosen

Um genauere Hinweise auf die Ursache der Gleichgewichtsprobleme zu erhalten, ist eine detaillierte Anamnese von grundlegender Wichtigkeit (ROSSMEISL, 2010). Besonderes Augenmerk liegt hierbei auf Beginn und Verlauf der Erkrankung, dem Alter des Hundes, bereits bestehenden Erkrankungen und vorangegangene Verabreichung von Medikamenten (THOMAS, 2000). Ein sehr akuter Krankheitsbeginn mit bereits einsetzender Besserung nach nur wenigen Stunden deutet häufig auf ein vaskuläres Problem oder aber auch auf ein idiopathisches Vestibularsyndrom hin (LOWRIE, 2012; ROSSMEISL, 2010), wohingegen ein chronisch progressiver Verlauf eher für ein neoplastisches oder entzündliches Geschehen spricht (THOMAS, 2000). Handelt es sich bei dem Patienten um einen sehr jungen Hund, könnte es sich auch um ein kongenitales Vestibularsyndrom (ROSSMEISL, 2010), eine Anomalie oder eine degenerative Erkrankung handeln. Bei einem alten Hund stehen eine Neoplasie oder ein idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom eher im Vordergrund (KENT et al., 2010). Patienten mit der Vorgeschichte einer Ohrinfektion oder der Verabreichung von ototoxischen Medikamenten sollten auf ein Problem im Mittelohr bzw. Innenohr weiter untersucht werden (ROSSMEISL, 2010; THOMAS, 2000).

Die anschließende neurologische Untersuchung liefert weitere Hinweise, ob es sich eher um ein peripheres oder ein zentrales Problem handelt (KENT et al., 2010; TROXEL et al., 2005). Wichtige Kriterien sind die Richtung des Nystagmus, Haltungs- und Stellreaktionsdefizite, weitere Kopfnervenausfälle und die Beeinträchtigung des Bewusstseins (siehe Tab. 1). Die Zusammenfassung all dieser Befunde ermöglicht meist eine großzügige Eingrenzung der möglichen Differentialdiagnosen und ist insbesondere für das weitere diagnostische Vorgehen von Bedeutung (KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013).

Tabelle 1: Differenzierung zwischen zentralem und peripherem Vestibularsyndrom

Symptome	Zentrales VS	Peripheres VS
Bewusstsein	normal oder verändert	normal
Nystagmus	vertikal, horizontal, rotatorisch, Richtungswechsel bei Lagepositionsänderung möglich	horizontal, rotatorisch, kein Richtungswechsel bei Lagepositionsänderung
Haltungs- und Stellreaktionen	normal oder verändert	normal

Kopfnerven	normal oder verändert	N. facialis normal oder verändert
Horner-Syndrom	selten	möglich

(modifiziert nach KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013; ROSSMEISL, 2010)

1.1.1. Peripheres Vestibularsyndrom

Die beiden häufigsten Ursachen für ein peripheres Vestibularsyndrom sind eine Otitis media/interna (OM/OI) oder das idiopathische Vestibularsyndrom (KENT et al., 2010; THOMAS, 2000). Eine Entzündung im Bereich des Mittel-/Innenohres kann durch eine vorangegangene Otitis externa (OE) ausgelöst werden, welche häufig durch eine sekundäre Infektion aufgrund eines Parasitenbefalls, einer Allergie, eines Fremdkörpers oder einer Neoplasie entsteht (KENT et al., 2010; THOMAS, 2000). Bei den nachgewiesenen Erregern handelt es sich meist um Staphylokokkus spp., Streptokokkus spp., Pasteurella spp., Proteus spp., Escherichia coli ssp. oder Pseudomonas spp. (KENT et al., 2010). Eine OM/OI kann jedoch auch ohne gleichzeitig vorhandene OE auftreten. Es wird vermutet, dass die Infektion dann von der Mundhöhle ausgehend über die Tuba auditiva oder durch hämatogene Ausbreitung entsteht (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013). Eine Mittelohr-/Innenohrentzündung tritt meist einseitig auf, kann aber auch beide Seiten betreffen und damit zu einem bilateralen Vestibularsyndrom führen (PLATT & OLBY, 2013).

Bei dem idiopathischen Vestibularsyndrom handelt es sich um eine perakut bis akut auftretende Gleichgewichtsstörung, die gehäuft alte Hunde betrifft und daher oft als geriatrisches Vestibularsyndrom bezeichnet wird (LOWRIE, 2012; KENT et al., 2010; KRAELING, 2014; THOMAS, 2000). Die typischen unilateralen Symptome wie Kopfschiefhaltung, Ataxie, vestibulärer Strabismus und pathologischer Nystagmus werden durch keine anderen neurologischen Ausfälle begleitet (LOWRIE, 2012; KENT et al., 2010). Die Ursache der Erkrankung ist bisher noch nicht geklärt (THOMAS, 2000). Da sich die Patienten meist innerhalb weniger Tage erholen und daher nicht euthanasiert werden, ist eine histologisch-pathologische Untersuchung zur Ursachenforschung nur sehr eingeschränkt möglich (DE LAHUNTA & GLASS, 2009).

Weitaus seltener treten andere Erkrankungen wie Hypothyreose, Schädigung des Innenohres durch ototoxische Medikamente, Neoplasien des Mittel-/Innenohres, nasopharyngeale Polypen, traumatische Ereignisse oder das kongenitale

Vestibularsyndrom als Ursachen für ein peripheres Vestibularsyndrom auf (siehe Tab. 2) (LOWRIE, 2012; KENT et al., 2010; THOMAS, 2000).

1.1.2. Zentrales Vestibularsyndrom

Entzündliche Veränderungen des ZNS können je nach Lokalisation mit vestibulären Symptomen einhergehen (THOMAS, 2000). Hierbei ist wichtig zu unterscheiden, ob es sich um ein infektiöses oder nicht-infektiöses Geschehen handelt. Die häufigsten Erreger für eine Meningoenzephalitis sind Staupe, Ehrlichiose, Toxoplasmose/Neosporose und Kryptokokkose (PLATT & OLBY, 2013; THOMAS, 2000). Bakterielle Infektionen sind selten und können über hämatogene Ausbreitung, direktes Trauma oder eine sich ausbreitende OM oder Entzündung der Nebenhöhlen das zentrale Nervensystem befallen (PLATT & OLBY, 2013). Zu den sterilen Entzündungen zählen die Granulomatöse Meningoenzephalomyelitis und die Nekrotisierende Meningoenzephalitis, deren Ätiologie bisher noch nicht geklärt ist (KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013).

Besonders bei älteren Patienten steht oft ein neoplastisches Geschehen im Raum (THOMAS, 2000). Intrakranielle Primär- oder Sekundärtumore im Bereich der Fossa caudalis äußern sich häufig durch vestibuläre Symptome (KENT et al., 2010). Zu den Primärtumoren, die bevorzugt in der kaudalen Fossa auftreten, zählen Meningiome, Plexuspapillome oder Gliazelltumore (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013; KENT et al., 2010). Aber auch Dermoid- und Epidermoidzysten können je nach Lage zu vestibulären Problemen führen. Epidermoidzysten treten gehäuft im Angulus pontocerebellaris auf und können sowohl symptomlos sein als auch zu Gleichgewichtsproblemen führen (PLATT & OLBY, 2013; STEINBERG et al., 2007).

Die Gabe von Metronidazol ab einer oralen Dosis von mehr als 60mg/kg/Tag kann bei manchen Hunden zu zentralen vestibulären Symptomen wie Erbrechen, generalisierte Ataxie und positionellem vertikalen Nystagmus führen (DOW et al., 1989). Jedoch können in einigen Fällen auch geringere Dosen toxisch wirken (KENT et al., 2010).

Aufgrund des in den letzten Jahren vermehrten Einsatzes von bildgebender Diagnostik mit MRT, können auch vaskuläre Ursachen wie intrakranielle Blutungen oder Infarkte nachgewiesen werden. Besonders Kleinhirnininfarkte werden bei zentral vestibulären Patienten wiederholt diagnostiziert (NEGRIN et al.,

2009), ebenso Hirnstammlutungen nach Angiostrongylusinfektion (GREDAL et al., 2011) und Infarkte im Bereich des Thalamus (GONCALVES et al., 2011).

Degenerative Erkrankungen des Gehirns können ebenso zu vestibulären Symptomen führen. Hierzu zählen lysosomale Speicherkrankheiten, die zu Degeneration des Kleinhirns führen oder die sogenannte Kleinhirnabiotrophie, welche durch den Verlust an Purkinjezellen gekennzeichnet ist (PLATT & OLBY, 2013).

Zu den eher selten auftretenden Ursachen eines zentralen Vestibularsyndroms zählen angeborene Erkrankungen wie die Chiari-like Malformation oder intrakranielle Intraarachnoidalzysten, Thiaminmangelenzephalopathie und Hypothyreose (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013).

Tabelle 2: Differenzialdiagnosen für peripheres oder zentrales Vestibularsyndrom

Krankheitsursache	Zentrales VS	Peripheres VS
Vaskulär	Hirnstamm- oder Kleinhirnblutung/-infarkt	
Entzündung	Meningoenzephalomyelitis unbekannter Ursache bakteriell, viral, protozoal, rickettsial, parasitär	Otitis media/interna Nasopharyngeale Polypen
Trauma	Schädelhirntrauma	Bullafraktur/-blutung
Anomalie	Intraarachnoidalzysten, Chiari-like Malformation	Kongenitales Vestibularsyndrom
Metabolisch-Toxisch	Thiaminmangel Hypothyreose Metronidazol	Hypothyreose Aminoglykoside, Furosemid, Chlorhexidin
Idiopathisch		Idiopathisches Vestibularsyndrom
Neoplasie	Gehirntumore	Tumore des Mittel- oder Innenohres
Degenerativ	Speicherkrankheiten, Neurodegenerative Erkrankungen	

(modifiziert nach KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013; THOMAS, 2000)

1.2. Diagnostik

Der vorausgegangenen klinischen und neurologischen Untersuchung und der damit einhergehenden groben Eingrenzung der Lokalisation und möglicher Differentialdiagnosen schließt sich die weiterführende Diagnostik an. Um Hinweise auf den aktuellen Gesundheitsstatus des Patienten zu erhalten, besonders auch, wenn weiterführende Diagnostik unter Allgemeinanästhesie bevorsteht, sollte

eine ausführliche Blutuntersuchung mit großem Blutbild, Serumchemie und Gerinnung durchgeführt werden (LOWRIE, 2012; THOMAS, 2000). Da eine Hypothyreose sowohl ein peripheres und in seltenen Fällen auch ein zentrales Vestibularsyndrom verursachen kann, ist es ratsam verschiedene Schilddrüsenparameter einzuleiten (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013). Zusätzlich zum Gesamt-T4 und caninen TSH kann das freie T4 mittels Dialyse bestimmt werden, welches sensitiver und spezifischer als des Gesamt-T4 ist (LOWRIE, 2012; PANCIERA, 1999). Besteht aufgrund des Vorberichts und des Verlaufs der Erkrankung die Möglichkeit eines entzündlichen intrakraniellen Geschehens, können aus dem Serum Antikörpertiter für Toxoplasmose und Neosporose eingeleitet werden (THOMAS, 2000). Eine Urinanalyse kann ergänzend durchgeführt werden, um mehr Information über mögliche Stoffwechselstörungen oder schwere Nierenerkrankungen zu erhalten (KENT et al., 2010). In diesem Rahmen kann zeitgleich eine virologische Untersuchung auf Staupe anhand des Urins eingeleitet werden. Bei Verdacht auf ein peripheres Vestibularsyndrom sollte vor invasiver Diagnostik eine otoskopische und zytologische Untersuchung des äußeren Gehörganges stattfinden (THOMAS, 2000). Hierbei sollte das Trommelfell auf seine Unversehrtheit und eine mögliche davor oder dahinterliegende Masse oder Flüssigkeit begutachtet werden (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013). Erhärtet sich der Verdacht durch die Befunde auf eine Otitis media/interna und liegt gegebenenfalls zusätzlich noch ein Horner-Syndrom und/oder einer Fazialisparese vor, sollte zur Sicherung der Diagnose bildgebende Diagnostik der Bulla tympanica durchgeführt werden (THOMAS, 2000). Da sich die Röntgenaufnahmen trotz vorliegender OM/OI unauffällig darstellen können, ist die Untersuchung durch ein CT oder MRT, auch im Hinblick auf die Knochen- und Weichteilstrukturen, sensitiver (PLATT & OLBY, 2013). Stellt sich die Bulla tympanica gefüllt dar, kann mittels Myringotomie eine Probe der hinter dem Trommelfell befindlichen Flüssigkeit oder Masse genommen und weiter untersucht werden (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013; THOMAS, 2000).

Des Weiteren sollte der Blutdruck des Patienten überprüft werden. Aus der Humanmedizin weiß man, dass Hypertension die Gefäßwände verändert und das Risiko eines Gehirnfarkts erhöht (IADECOLA & DAVISSON, 2008). Auch in der Tiermedizin wird dies als mögliche Ursache für Gehirnfarkte und -blutungen

diskutiert, wie es an einer Gruppe von Greyhounds beschrieben wurde (KENT et al., 2010).

Für eine genauere Diagnosestellung ist jedoch eine CT- oder MRT-Untersuchung und gegebenenfalls auch Liquoranalyse unerlässlich (LOWRIE, 2012). Bezüglich der Sensitivität ist das MRT dem CT vorzuziehen, da sowohl extra- als auch intrakranielle Weichteilstrukturen besser beurteilt werden können, wohingegen knöcherne Strukturveränderungen im CT ersichtlicher sind (KENT et al., 2010). Im Hinblick auf ein peripheres Vestibularsyndrom sollte die Bulla tympanica, das Innenohr und der N. vestibulocochlearis auf pathologische Veränderungen wie ein gefülltes Mittelohr, Kontrastmittelanreicherung oder Strukturveränderung beurteilt werden. Ebenso sollten die intrakraniellen Anteile des Vestibularapparates eingehend untersucht werden. Ein sogenannter Masseneffekt, unphysiologische hyper- oder hypointense (MRT) bzw. hyper- oder hypodense (CT) Areale oder eine abnorme Kontrastmittelanreicherung können hier Hinweise auf einen Tumor, eine Entzündung, eine Anomalie oder eine Blutung/Infarkt geben. Besonders bei dem Verdacht auf ein entzündliches Geschehen ist es ratsam, eine Liquorpunktion und anschließende Untersuchung des Liquors durchzuführen (KENT et al., 2010; LOWRIE, 2012). Je nach Zellzahl, zytologischem Ergebnis oder Nachweis spezieller Infektionserreger wie Toxoplasmose/Neosporose, können die Befunde auf die Ursache der Erkrankung hindeuten (LOWRIE, 2012).

Ein Hörtest mittels BAEP kann zusätzlich durchgeführt werden, um die Funktionalität der Hörbahn zu überprüfen und um Hinweise zu erhalten, ob es sich um ein peripheres oder zentrales Geschehen handelt (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013). Die erste Welle der vier bis fünf sichtbaren Wellen ist vermutlich auf die Aktivität des N. cochlearis zurückzuführen, wohingegen die anderen Wellen keiner bestimmten anatomischen Struktur zuzuordnen sind. Bei einem peripheren Vestibularsyndrom ist normalerweise das BAEP der gleichen Seite verändert. Im Gegensatz dazu sind bei einer zentralen Störung beide BAEPs abnormal, da die meisten aufsteigenden Nervenfasern die Mittellinie überkreuzen. Lediglich die erste Welle kann normal sein, wenn der Krankheitsprozess nicht so raumfordernd ist, dass er den N. cochlearis beim Eintritt ins Gehirn komprimiert (PLATT & OLBY, 2013).

1.3. Therapie

Da die Tiere häufig mit sehr starken Symptomen wie eingeschränktes oder fehlendes Geh- und Stehvermögen, Erbrechen, Anorexie und hochgradig reduziertem Allgemeinbefinden vorgestellt werden, ist eine vorab symptomatische Behandlung mit Infusion, Antiemetika und einem gut ausgepolsterten Liegeplatz zur Verminderung des Verletzungsrisikos von grundlegender Wichtigkeit. Wird bei den durchgeführten Untersuchungen keine Ursache für die vestibulären Symptome gefunden und somit die Diagnose eines idiopathischen Vestibularsyndroms gestellt, bleibt weiterhin die symptomatische Therapie das Mittel der Wahl (KENT et al., 2010). Eine spezifische Therapie dieser Erkrankung gibt es bisher aufgrund der unbekanntenen Ursache nicht (LOWRIE, 2012; PLATT & OLBY, 2013). Ebenso verhält es sich bei der Therapie von Traumapatienten, bei denen zusätzlich, bei Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck, gehirndrucksenkende Medikamente verabreicht werden können und der Kopf des Patienten in erhöhter Position gelagert werden sollte. Auch bei intrakraniellen Blutungen/Infarkten ist keine spezifische Therapie bekannt (WESSMANN et al., 2009). Wird eine mögliche Ursache für die vaskuläre Problematik wie Gerinnungsstörungen, erhöhter Blutdruck, Angiostrongylusinfektion, Hyperadrenokortizismus, Hypothyreose oder Bakteriämie diagnostiziert, ist die Behandlung dieser Erkrankung grundlegend (PLATT & OLBY, 2013; WESSMANN et al., 2009). Nicht immer wird die Ursache für die akut entstandene Blutung oder den Infarkt gefunden. Kommt es durch die Blutung oder ein zusätzlich entstandenes Ödem zu einem erhöhten intrakraniellen Druck, sollte dieser umgehend mit z.B. Mannitol und erhöhter Lagerung des Kopfes behandelt werden (WESSMANN et al., 2009). Wurde eine Otitis media/interna diagnostiziert, besteht die Möglichkeit der konservativen Therapie mittels systemischer Antibiose über sechs bis acht Wochen nach entsprechender bakteriologischer Untersuchung und Antibiotogramm (KENT et al., 2010). Diese Behandlungsmethode ist jedoch nicht immer erfolgreich. Spricht die Entzündung nicht auf die Medikamente an oder treten die Symptome wiederholt auf, sollte eine chirurgische Behandlung durchgeführt werden (THOMAS, 2000). Hierbei sollte eine kombinierte Operation aus Entfernung des äußeren Gehörganges (TECA) und Bullaosteotomie durchgeführt werden (KENT et al., 2010).

Bei der Behandlung von Entzündungen des Gehirns ist die Differenzierung zwischen infektiös und nichtinfektiös von großer Bedeutung. Eine

Meningoenzephalitits unbekannter Ursache kann auf eine Therapie mit Kortikosteroiden in immunsupprimierender Dosierung ansprechen. Eine Kombination mit anderen immunsupprimierenden Medikamenten wie Ciclosporin oder Cytosin-Arabinosid ist möglich (LOWRIE, 2012). Bei der fokalen Form der Granulomatösen Meningoenzephalomyelitis (GME) kann eine Bestrahlungstherapie versucht werden (PLATT & OLBY, 2013). Infektiöse Geschehen sollten je nach Erreger spezifisch behandelt werden. Eine Protozoeninfektion wie Toxoplasmose/Neosporose spricht in der Regel gut auf die Therapie mit Clindamycin oder Trimethoprim/Sulfonamide an (THOMAS, 2000), bakterielle Enzephalitiden sollten je nach Antibiogramm mit ZNS-gängigen Antibiotika behandelt werden. Für eine Staupeinfektion ist keine erfolgversprechende Therapie bekannt (THOMAS, 2000). Pilzinfektionen sollten neben der Verabreichung von Antimykotika wie Amphotericin oder Fluokonazol auch mit NSAIDs behandelt werden, um die starken Entzündungsreaktionen durch die absterbenden Pilze zu minimieren (PLATT & OLBY, 2013). Die beim Hund sehr selten auftretenden nasopharyngealen Polypen können durch einfaches Herausziehen oder chirurgisch mittels Bullaosteotomie entfernt werden (LOWRIE, 2012; ROSSMEISL, 2010).

Neoplastische Geschehen haben, abhängig von ihrer Tumorart und Lage, unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten. Eine chirurgische Entfernung bei Tumoren im Bereich der kaudalen Schädelgrube oder im Mittel-/Innenohr ist aufgrund der Lokalisation schwierig. Als Alternative kann eine Bestrahlungstherapie durchgeführt werden (KENT et al., 2010).

Für Medikamentenintoxikationen gibt es keine spezifische Therapie, außer sofortiges Absetzen des Medikaments und symptomatische Behandlung. Die Gabe von Diazepam kann möglicherweise die Erholungsphase verkürzen (LOWRIE, 2012). Bei einer Schilddrüsenunterfunktion oder Thiaminmangel ist das Mittel der Wahl die Supplementierung mit Levothyroxin bzw. Vitamin B1 (DE LAHUNTA & GLASS, 2009).

Sowohl für das kongenitale Vestibularsyndrom als auch für degenerative Erkrankungen ist keine erfolgversprechende Therapie möglich. Angeborene strukturelle Erkrankungen können versuchsweise mit Medikamenten, welche die Liquorproduktion reduzieren, behandelt werden. In verschiedenen Fällen kann ein chirurgischer Eingriff wie das Legen eines Shunts oder eine Fenestrierung zur

Behandlung von Zysten durchgeführt werden (PLATT & OLBY, 2013).

1.4. Prognose

Die Heilungsaussichten reichen je nach Ursache der vestibulären Symptome von sehr gut bis zu ungünstig. Das idiopathische Vestibularsyndrom hat mitunter die besten Aussichten auf vollständige Regeneration. Die Symptome verschwinden in der Regel innerhalb von ein bis drei Wochen (DE LAHUNTA & GLASS, 2009). Eine dezente Kopfschiefhaltung kann jedoch zurückbleiben (LOWRIE, 2012; THOMAS, 2000). Auch Patienten mit Gehirnblutungen/-infarkten erholen sich meist innerhalb von Wochen. Dies ist jedoch abhängig vom Ausmaß und Lokalisation der Läsion. Die Erholungsphase kann sich verzögern, wenn die Blutung über längere Zeit anhält oder wenn sich das Ödem um die Läsionsstelle weiter ausbreitet (WESSMANN et al., 2009). Des Weiteren zählen nasopharyngeale Polypen (wenn sie chirurgisch entfernt wurden, da sonst eine hohe Rezidivrate besteht) und eine frühzeitig behandelte Thiaminmangel-Enzephalopathie zu den prognostisch günstigeren Erkrankungen (LOWRIE, 2012). Wurde der Thiaminmangel nicht ausreichend schnell behandelt, kann eine bereits eingesetzte Blindheit zurückbleiben (PLATT & OLBY, 2013). Entzündungen des Mittel- und Innenohres haben bei adäquater Behandlung in der Regel ebenso eine gute Prognose. Sind jedoch bereits irreversible Schäden aufgetreten, kann es zu anhaltenden neurologischen Symptomen kommen (PLATT & OLBY, 2013; ROSSMEISL, 2010; THOMAS, 2000). Bei einem peripheren Vestibularsyndrom aufgrund einer Hypothyreose erfolgt die Heilung normalerweise innerhalb von zwei Monaten nach Substitution mit Levothyroxin (THOMAS, 2000). Je nach Ausmaß des Schadens kann eine Kopfschiefhaltung und ein Strabismus zurückbleiben (PLATT & OLBY, 2013). Wurde jedoch ein zentrales Vestibularsyndrom ausgelöst, kann es sein, dass die Therapie mit Supplementierung von Schilddrüsenhormonen nicht ausreichend anspricht. Dies ist abhängig von dem Ausmaß der intrakraniellen pathologischen Veränderungen (KENT et al., 2010). Die Prognose des kongenitalen Vestibularsyndroms ist abhängig von der Schwere der neurologischen Symptome, die sich im Laufe der Zeit aufgrund einer Kompensation verbessern können. Eine mit dieser Erkrankung assoziierte Taubheit ist jedoch meist nicht reversibel (PLATT & OLBY, 2013; THOMAS, 2000). Ähnlich verhält es sich bei Symptomen nach Verabreichung von ototoxischen Medikamenten. Der Schaden kann irreversibel sein und eine Besserung entsteht

durch Kompensation, oder es kommt zur Heilung des Schadens. Auch hier ist die Taubheit meist dauerhaft (PLATT & OLBY, 2013). Traumatische Läsionen haben je nach Schwere der Schädigung unterschiedliche Heilungsaussichten. Dies ist auch der Fall bei intrakraniellen infektiösen Entzündungen. Die Prognose ist je nach Art der Infektion, Ausmaß der Schädigung und Ansprechen auf die Therapie variabel. Neurologische Symptome können zurückbleiben und es kann zu Rezidiven kommen (KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013). Eine weitaus schlechtere Prognose haben die nichtinfektiösen Enzephalitiden. Allerdings reicht die Überlebensspanne von Wochen bis zu Jahren, wobei die diffuse Form eine weitaus schlechtere Prognose gegenüber der fokalen Form hat (KENT et al., 2010; PLATT & OLBY, 2013; THOMAS, 2000). Zu den ungünstigen Prognosen zählen Neoplastische Geschehen und degenerative Erkrankungen (KENT et al., 2010; THOMAS, 2000). Über den Langzeitverlauf von Anomalien und ihre Behandlungen gibt es kaum Verlaufsstudien (PLATT & OLBY, 2013).

2. Akute vestibuläre Erkrankungen beim Menschen

Nicht nur in der Kleintiermedizin ist die Schwindelsymptomatik eine der häufigsten neurologischen Vorstellungsgründe. Auch in der Humanmedizin ist die vestibuläre Erkrankung eine gängige Problematik in der neurologischen Praxis.

2.1. Benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel

Bei dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel (BPPV) handelt es sich um die häufigste Schwindelerkrankung des Menschen (KIM & ZEE, 2014; HORNIBROOK, 2011). Ausgelöst wird der akute Drehschwindel durch eine Veränderung der Kopfposition in Bezug auf die Schwerkraft wie beim Umdrehen im Bett, beim Auf- und Niederlegen, den Kopf in den Nacken legen oder sich nach vorne beugen (KIM & ZEE, 2014).

2.1.1. Symptome

Die Schwindelattacken dauern meist nur wenige Sekunden an (PABST et al., 2015), können jedoch bei schwerem Verlauf den Eindruck eines anhaltenden Schwindels geben, da hier häufig eine Bewegung des Kopfes zum Auslösen ausreicht

(HORNIBROOK, 2011). Viele der Patienten leiden zusätzlich an Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen (KIM & ZEE, 2014). Am häufigsten tritt die Erkrankung im Alter zwischen 50 und 60 Jahren auf, wobei Frauen öfter betroffen sind als Männer (KIM & ZEE, 2014).

2.1.2. Pathophysiologie

Als Pathophysiologie gilt derzeit die Canalolithiasis-Hypothese von Eplay (PABST et al., 2015; HORNIBROOK, 2011). Diese besagt, dass von der Macula utriculi abgesprengte Otokonien in die Bogengänge gelangen. Die kleinen Calcitkristalle führen bei einer physiologischen Kopfbewegung zu einem Sog in der Endolymphe mit daraus resultierender Cupulaauslenkung, was zu dem für die Erkrankung typischen Nystagmus führt (PABST et al., 2015; KIM & ZEE, 2014). Die Richtung des Nystagmus hängt davon ab, in welchen Bogengang die Otokonien gelangen. In 60 % bis 90 % der Fälle ist der hintere Bogengang betroffen, was zu dem pathognomonischen torsional-vertikalen Nystagmus führt (KIM & ZEE, 2014; PABST et al., 2015). Der horizontale Bogengang ist seltener involviert und geht mit einem horizontalen Nystagmus einher (KIM & ZEE, 2014). Nur sehr selten ist der vordere Bogengang betroffen, was vermutlich an seiner obersten Lage im Labyrinth liegt. Hier kommt es zu einem torsionalen Nystagmus (KIM & ZEE, 2014). In wenigen Fällen können mehrere Bogengänge auf einer oder beider Seiten betroffen sein, was zu einer Kombination der verschiedenen Nystagmusformen führen kann (SHIM et al., 2014).

2.1.3. Diagnose

Bei der Diagnosestellung ist der Ausschluss anderer Ursachen für die vestibulären Symptome wie ein Schlaganfall, Neuritis vestibularis, Vestibuläre Migräne oder Morbus Menière von grundlegender Bedeutung. Die Vorgeschichte und neurologische Untersuchung kann hierzu wichtige Hinweise liefern (KIM & ZEE, 2014). Neurologische Ausfälle, die auf ein zentrales Geschehen hindeuten oder Veränderungen des Gehörs fehlen bei einem BPPV (PABST et al., 2015). Können die typischen Symptome des Lagerungsschwindels durch bestimmte Bewegungsmanöver des Kopfes ausgelöst werden, erhärtet dies den Verdacht auf einen BPPV. Nur ca. ein Viertel der betroffenen Patienten zeigt hierdurch keinen Nystagmus (KIM & ZEE, 2014). Der ausgelöste Schwindel und die Richtung des Nystagmus geben Hinweise, welcher Bogengang betroffen ist (PABST et al.,

2015). Dies ist insbesondere für die Therapie von Bedeutung, da je nach Bogengang verschiedene Lagerungsmanöver durchgeführt werden. Ist der hintere Bogengang betroffen, kann der Nystagmus durch das Dix-Hallpike-Manöver ausgelöst werden. Hierzu wird der Kopf des aufrecht sitzenden Patienten um 45 Grad in Richtung der betroffenen Seite gedreht und dann der Oberkörper nach hinten auf den Rücken gelegt, so dass der Kopf über die Untersuchungsfläche um 20 Grad nach unten hängt. Nach einigen Sekunden kommt es zum Nystagmus, der für ca. 30 Sekunden anhält. Befindet sich die Otokonie im horizontalen Bogengang, kann dies anhand des „Supine head roll test“ festgestellt werden. Zur Durchführung befindet sich der Patient in Rückenlage. Dann wird der Kopf um 90 Grad auf eine Seite und anschließend auf die andere Seite gedreht. Der dadurch auf beiden Seiten entstehende horizontale Nystagmus geht entweder in Richtung des Bodens (geotroper Nystagmus) oder in Richtung Decke (apogeotroper Nystagmus) (KIM & ZEE, 2014). Wird der Kopf auf die betroffene Seite gedreht, entsteht ein geotroper und stärkerer Nystagmus als auf der nicht betroffenen Seite mit einem apogeotropen schwächeren Nystagmus (HORNIBROOK, 2011). Ist der vordere Bogengang betroffen, kommt es infolge eines Dix-Hallpike-Tests zu einem typischen torsionalen Downbeat-Nystagmus (SHIM et al., 2014), welcher jedoch auf für ein zentrales Geschehen sprechen kann (HORNIBROOK, 2011). Unterschiede bestehen in der beim BPPV vorhandenen Latenzzeit vor Beginn des Nystagmus und in dem zwingend erforderlichen Schwindel (HORNIBROOK, 2011).

2.1.4. Therapie

Eine Behandlung des Lagerungsschwindels ist in der Regel nicht nötig, da die Symptome meist innerhalb einiger Tage bis Wochen von selbst vergehen. Mithilfe bestimmter Lagerungsmanöver können die Schwindelsymptome jedoch schnell und effektiv geheilt werden. Medikamente werden vor allem gegen Übelkeit und Erbrechen angewendet. Eine operative Therapie sollte nur in schweren Fällen, bei denen keine Besserung durch die Lagerungsmanöver eintritt, durchgeführt werden (KIM & ZEE, 2014).

Das bekannteste Lagerungsmanöver, um die Calcitkristalle aus dem hinteren Bogengang in das Vestibulum zu befördern, ist das Epley-Manöver (HORNIBROOK, 2011; KIM & ZEE, 2014). Bei diesen sogenannten Canalith Repositioning Procedure (CRP) wird zuerst ein Dix-Hallpike-Manöver

durchgeführt. Danach wird der Kopf um 90 Grad in Richtung der nicht betroffenen Seite gedreht. Es folgt eine weitere 90 Grad Drehung des Kopfes und des Körpers in die gleiche Richtung. Anschließend setzt sich der Patient wieder aufrecht hin. Zwischen jedem dieser Schritte folgt eine Pause von mindestens 30 Sekunden. (KIM & ZEE, 2014). Zur Kontrolle wird daraufhin wieder ein Dix-Hallpike-Manöver durchgeführt. Fällt dieses positiv aus, wird das Epley-Manöver wiederholt oder ein anderes Manöver (Semont Manöver) durchgeführt. Es kann auch gleichzeitig mit dem Epley-Manöver eine Vibration des Mastoids erfolgen (HORNIBROOK, 2011; KIM & ZEE, 2014). Kann bei der Kontrolle kein Nystagmus mehr ausgelöst werden, ist zu diesem Zeitpunkt kein weiteres Manöver notwendig. Weitere Kontrollen sollten in den nächsten Tagen erfolgen, da ein negatives Kontrollmanöver keinen Therapieerfolg anzeigt (HORNIBROOK, 2011).

Wurde bei der Untersuchung der horizontale Bogengang lokalisiert und ein geotroper Nystagmus festgestellt, wird häufig das Barbecue-Manöver durchgeführt (KIM & ZEE, 2014). Hierzu dreht sich der auf dem Rücken liegende Patient in vier Phasen mit je einer Minute Abstand um 360 Grad. In Phase drei stützt er sich mit gebeugtem Kopf auf die Ellbogen (HORNIBROOK, 2011). Das Gufoni-Manöver ist sowohl für den geotropen als auch den apogeotropen Nystagmus geeignet. Bei diesem Manöver legt sich der Patient schnell auf die nicht betroffene Seite (geotroper Nystagmus) bzw. auf die betroffene Seite (apogeotroper Nystagmus) und verweilt so für ein bis zwei Minuten. Der Kopf wird dann schnell um 45 Grad nach unten bzw. nach oben gedreht. Diese Position wird dann für weitere zwei Minuten gehalten, bevor sich der Patient wieder aufrecht hinsetzt (KIM & ZEE, 2014).

Das Epley-Manöver kann in modifizierter Form (Hängen des Kopfes nach unten, betroffenes Ohr zeigt zu Beginn nach oben) zur Therapie des vorderen Bogenganges angewendet werden. Eine andere Möglichkeit ist das Li- Manöver, bei dem der liegende und mit dem Kopf nach unten hängende Patient schnell den Kopf nach vorne auf die Liege bewegt (HORNIBROOK, 2011).

2.1.5. Prognose

Die Schwindelsymptomatik kann von wenigen Tagen bis über Wochen, Monate und Jahre anhalten. Innerhalb eines Monats trat bei 20 % bis 80 % eine

Spontanheilung ein. Jedoch kann es immer wieder zu erneuten Schwindelphasen kommen. In Langzeitstudien konnte eine jährliche Rezidivrate von 15 % festgestellt werden (HORNIBROOK, 2011).

2.2. Morbus Menière

Der Morbus Menière ist eine Erkrankung des Innenohres, dessen Ursache bis heute nicht geklärt ist (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010). Die häufig beschriebene Symptomtrias, bestehend aus einem wiederkehrenden Drehschwindel, einer fluktuierenden Hörminderung und einem Tinnitus, wurde erstmals im Jahre 1861 von Prosper Menière dem Labyrinth des Innenohres zugeordnet (VASSILIOU et al., 2011; PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Bis zu dieser Zeit galten Schwindel und Gleichgewichtsstörungen als ein Problem des Gehirns und die anatomischen Strukturen des Innenohres wurden nur in Verbindung mit dem Hörorgan gebracht (GÜRKOV et al., 2016). Ein weiterer Durchbruch in der Menière-Forschung war 1938 die Erstbeschreibung des endolymphatischen Hydrops (PLONTKE & GÜRKOV, 2015), welcher heute mit bei der Diagnosestellung hilft.

2.2.1. Symptome

Zu den Kardinalsymptomen des Morbus Menière zählen ein episodischer Schwindel, fluktuierender Hörverlust und Tinnitus. Zusätzlich kann es zu erhöhtem Ohrdruck, Gangproblemen, Schweißausbrüchen und Übelkeit mit Erbrechen kommen (GÜRKOV et al., 2016). Die Symptome können plötzlich und ohne Vorankündigung in Form von Schwindelattacken auftreten und dauern von Minuten bis Stunden. Während des Schwindels kann meist ein horizontaler Nystagmus beobachtet werden. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch und neben den rezidivierenden Attacken kommt es in der Regel zur progressiven und dauerhaften Hörminderung (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Da bei einigen Patienten die Schwindel- oder die auditiven Symptome dominieren, wird unter anderem von einer vestibulären oder cochleären Form gesprochen (BELINCHON et al., 2012). Verschiedene Studien zeigen, dass Frauen scheinbar häufiger betroffen sind, als Männer, wobei die ersten Symptome meist im mittleren Alter (40er Jahre) auftreten (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010; VASSILIOU et al., 2011). Zu Beginn der Erkrankung ist meist nur eine Seite betroffen. Im Laufe der Jahre steigt jedoch die Gefahr einer bilateralen Erkrankung (innerhalb von 20 Jahren von 2 % auf 47 %) (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Zusätzlich zu den

genannten Symptomen kommt es auch zu psychischen Problemen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Autofahren, Einkaufen, Sport betreiben und Aufgaben im Haushalt erledigen kann für den Patienten zum Problem werden (GÜRKOV et al., 2016). Am häufigsten wird jedoch von Angstzuständen berichtet, besonders von der Angst vor einer nächsten Attacke (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Diese Angstzustände können die bereits vorhandenen Symptome noch verschlimmern und scheinen den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen (ORJI, 2014).

2.2.2. Pathophysiologie

Die genaue Ursache des Morbus Menière ist bisher nicht geklärt. Durch histopathologische Untersuchungen des Os temporale konnte festgestellt werden, dass bei allen Patienten mit eindeutigem Morbus Menière ein endolymphatischer Hydrops vorlag. Hierbei handelt es sich um eine Erweiterung des Endolymphraumes, die sich in den Perilymphraum des Innenohres erstreckt (GÜRKOV et al., 2016). Wie es zu diesem Hydrops kommt ist noch unklar. Es wird vermutet, dass eine Veränderung in der Produktion oder Resorption der Endolymph verantwortlich ist. Am häufigsten sind Cochlea und Saccula betroffen, gefolgt von Utriculus und den Bogengängen. Nach der Theorie von Schuhknecht im Jahre 1982 führt der endolymphatische Hydrops zum Einreißen der Reissner-Membran, so dass die kaliumreiche Endolymph mit der Perilymphe in Kontakt kommt. Da die hohen Kaliumkonzentrationen neurotoxisch auf die sensorischen Zellen und Nervenstrukturen wirken, kommt es zum reduzierten Hörvermögen und den Schwindelattacken. Einige Fachleute gehen davon aus, dass auch die durch den Hydrops verursachte Membrandehnung zur Degeneration der Haarsinneszellen führt und deren Funktion beeinträchtigt (LAMOUNIER et al., 2016; PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Ein endolymphatischer Hydrops konnte allerdings auch bei Patienten mit Innenohrerkrankungen, die nicht die diagnostischen Morbus Menière Symptome zeigten, nachgewiesen werden. Unklar ist daher, ob es sich bei dem Hydrops nur um ein Epiphänomen handelt, oder ob es tatsächlich für die Entstehung der Symptome verantwortlich ist (LAMOUNIER et al., 2016; PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

Eine weitere Theorie zur Entstehung des Morbus Menière ist eine Autoimmunerkrankung. Im immunologisch aktiven endolymphatischen Sack konnten bei Menière-Patienten Ablagerungen von Immunkomplexen nachgewiesen

werden (SAEED, 1998). Die zusätzlich im Serum erkrankter Patienten nachgewiesenen Autoantikörper gegen den Saccus endolymphaticus und die Verbesserung der Symptome nach einer antiallergischen Therapie stützen diese Theorie (LAMOUNIER et al., 2016).

Eine genetische Prädisposition wird vermutet und liegt bei etwa 5 % (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Nachforschungen lassen vermuten, dass mehrere Gene, unter anderem eine Mutation am Chromosom 6, an der Erkrankung mitbeteiligt sind (LAMOUNIER et al., 2016).

2.2.3. Diagnose

Da es bis heute keinen eindeutigen Test zur Diagnosestellung gibt, sollten zuerst alle anderen möglichen Erkrankungen ausgeschlossen werden. Konnten keine anderen Ursachen gefunden werden, ist der Nachweis des endolymphatischen Hydrops das vorrangige Ziel, um einen Morbus Menière zu diagnostizieren (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Durch direkte Gabe des Kontrastmittels Gadolinium in die Bulla tympanica und Verwendung eines 3-T MRTs konnte im Jahr 2007 der endolymphatische Hydrops bei Morbus Menière Patienten deutlich dargestellt werden. Nachfolgend konnte dann die passende Menge und der beste Zeitpunkt der Gadoliniumgabe bestimmt werden und es wurde ein Einstufungssystem des Hydrops bezüglich der Lokalisation und des Schweregrades entwickelt (HORNIBROOK et al., 2015). Dank dieses Fortschrittes, konnte der endolymphatische Hydrops nun auch in vivo und nicht nur durch pathohistologische Untersuchung post mortem festgestellt werden. Weitere Untersuchungen haben ergeben, dass die Dauer der Erkrankung, der Grad des Hörverlustes und der Grad der vestibulären Problematik mit der Ausprägung des endolymphatischen Hydrops korreliert. Auch konnte ein endolymphatischer Hydrops bei einigen Patienten zusätzlich auf der kontralateralen Seite oder bei Patienten ohne Menière-typische Symptome diagnostiziert werden (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Da der Hydrops alleine nicht ausreichend ist, rücken die klinischen Symptome zur Diagnosestellung des Morbus Menière in den Vordergrund (GÜRKOV et al., 2016). Hierzu wurden von der American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS) im Jahr 1995 Leitlinien entwickelt, die bei der Diagnosestellung helfen sollten. Die Diagnose „Sichere Menière-Erkrankung“ wird gestellt, wenn eine „Eindeutige Menière-Erkrankung“ und ein histopathologisch nachgewiesener endolymphatischer Hydrops vorliegt.

Eine „Eindeutige Menière-Erkrankung“ liegt vor, wenn zwei oder mehr spontane Schwindelattacken über einen Zeitraum von mindestens 20 Minuten nachgewiesen, bei mindestens einer Untersuchung ein reduziertes Hörvermögen dokumentiert und Tinnitus oder Ohrdruck festgestellt wurden. Die Bezeichnung „Wahrscheinliche Menière-Erkrankung“ beinhaltet eine eindeutige Schwindelattacke von mindestens 20 Minuten, mindestens eine Untersuchung mit dokumentierter Hörminderung und Tinnitus oder Ohrdruck. Zu einer „Möglichen Menière-Erkrankung“ zählen Menière-typische Schwindelattacken ohne dokumentierte Hörminderung oder fluktuierender oder konstanter Hörverlust in Kombination mit Schwindelsymptomatik ohne eindeutige Schwindelattacken (LAMOUNIER et al., 2016; PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Im Jahr 2015 hat die Bárány Society neue Leitlinien entwickelt, die sich nur noch auf eine eindeutige oder wahrscheinliche Morbus Menière-Erkrankung beziehen. Ein „Eindeutige Menière-Erkrankung“ besteht, wenn zwei oder mehr spontane Schwindelattacken über eine Dauer von 20 Minuten bis zu zwölf Stunden, ein durch Audiometrie dokumentierter Hörverlust des betroffenen Ohres im Bereich der tiefen oder mittleren Frequenzen, der mindestens einmal vor, während oder nach einer Schwindelattacke auftrat, und fluktuierende Ohrsymptome (Hörvermögen, Tinnitus oder Ohrdruck) festgestellt wurden und diese Symptome nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sind. Zu einer „Wahrscheinlichen Menière-Erkrankung“ zählen zwei oder mehr Schwindelattacken, die jeweils von 20 Minuten bis zu 24 Stunden andauern, fluktuierende Ohrsymptome (Hörvermögen, Tinnitus oder Ohrdruck) im betroffenen Ohr und wenn diese Symptome nicht durch eine andere Diagnose erklärbar sind (LOPEZ-ESCAMEZ et al., 2015).

Eine weitere Möglichkeit zur Diagnosestellung ist die Elektrocochleographie, um einen endolymphatischen Hydrops zu diagnostizieren. Die Untersuchungsbefunde sind jedoch nicht spezifisch und können auch bei Perilymphfisteln ähnlich verändert sein. Ein weiteres Problem sind reduzierte Messamplituden bei einem hochgradigen Hörverlust aufgrund der fortschreitenden Erkrankung (LAMOUNIER et al., 2016; PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

Eine weitere Entwicklung ist die Untersuchung durch Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP), durch die die Sacculus- und Utriculusfunktion überprüft werden kann. Bei Menière-Patienten fehlen die gemessenen Potentiale des Sacculus oder sind um 30 % bis 54 % reduziert. Der Vorteil dieser

Untersuchungsmethode ist die einfache Durchführung ohne Beeinträchtigung des Patienten und keine Verfälschung durch Hörverlust. Da die gemessenen Amplituden im Frühstadium oft normal oder überschießend sind und die Prävalenz im Laufe der Erkrankung abnimmt, ist auch durch diese Methode eine Diagnosestellung schwierig (LAMOUNIER et al., 2016; PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

2.2.4. Therapie

Bezüglich der Therapie des Morbus Menière gibt es kein einstimmiges Behandlungsschema. In der Regel wird die konservative Therapie der invasiven und operativen Therapie vorgezogen. Ein angepasster Lebensstil mit bewusster Ernährung (Salzrestriktion, Verzicht von Koffein, Fett, Alkohol, Tabak) und Vermeidung von Stress sollte angestrebt werden. Gerade im Hinblick auf die psychischen Probleme, die eine Morbus Menière-Erkrankung mit sich bringen kann, sollte der Patient zu einer positiven Lebenseinstellung ermutigt werden.

Zu der symptomatischen Therapie zählt neben Ruhe und einer guten Hydratation die Gabe von Benzodiazepinen (Diazepam), Kalziumantagonisten (Cinnarizin) und Phenothazin (Chlorpromazin, Promethazin). Bei Übelkeit können Antiemetika wie Metoclopramid und Dimenhydrinat verabreicht werden. Eines der am häufigsten angewendeten Medikamenten zur konservativen Therapie ist das Betahistin. Als H₃-Rezeptor Antagonist fördert es die Freisetzung von Histamin und Serotonin und inhibiert die vestibulären Kerngebiete. Zusätzlich verhält es sich wie ein Histaminagonist und führt zur Vasodilatation der Gefäße im Mittelohr. Betahistin sollte über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten gegeben werden. In 80 % der Patienten führt es zur Reduktion der Frequenz und Intensität der Menière-Attacken. In verschiedenen Studien besserten sich der Schwindel, Tinnitus und der Ohrdruck sowie die Länge und Häufigkeit der Attacken. Weitere häufig verabreichte Medikamente sind Diuretika wie Acetazolamid, Hydrochlorothiazid mit Triamteren und Furosemid in Kombination mit Kalium oder Spironolacton. Sie sollen den endolymphatischen Druck und das Volumen vermindern und scheinen die Fähigkeit zur Verhinderung weiterer Attacken zu besitzen. Laut Berichten konnten durch die Gabe von Diuretika die Schwindelsymptome um 80 % reduziert werden. In einigen Studien konnten Kortikosteroide die Intensität des Schwindels reduzieren, wobei ihr Hauptindikation bei dem Verdacht einer autoimmunen Ursache liegt. Vasodilatoren sollen den endolymphatischen Druck senken und die

Aktivität der vestibulären Kerngebiete blockieren (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010; PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

Zur lokalen medikamentösen Therapie hat sich die intratympanale Gentamycin-Applikation etabliert. Gentamycin, welches zu den Aminoglykosiden zählt, besitzt toxische Eigenschaften auf das Vestibulum und das Hörorgan und führt so zur Zerstörung des sensorineuralen Epithels, was eine Reduktion des Tinnitus und der Schwindelintensität zur Folge hat. Das früher verwendete Streptomycin hat eine deutlich stärkere ototoxische Wirkung als das Gentamycin und sollte nur bei einseitiger Problematik mit starkem Hörverlust angewendet werden, da es zur Taubheit führen kann. Mittels Myringotomie wird das Gentamycin intratympanal oder durch das Foramen rotundum injiziert (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010). Man unterscheidet zwischen einer Low-Dose und High-Dose Applikation sowie einer kontinuierlichen Gabe oder Titrationsmethode. Bei der Low Dose Applikation wird das Gentamycin nur einmalig verabreicht und erst bei wiederkehrenden Symptomen wiederholt. Bei den anderen Applikationen wird Gentamycin in bestimmten Abständen verabreicht, bis in der Elektronystagmographie Veränderungen sichtbar werden. Der Erfolg scheint bei diesen Methoden besser, die Gefahr der Taubheit ist jedoch deutlich höher als bei der Low-Dose-Applikation (WATSON et al., 2015).

Die intratympanale Glukokortikoid-Applikation und deren Untersuchungsergebnisse sind umstritten. In einer Studie konnte eine Besserung der Schwindelsymptome um 82 % nach zwei Jahren festgestellt werden. In einer anderen placebokontrollierten Studie wurde kein profitabler Effekt von Dexamethason im Vergleich zur Placebogruppe gezeigt (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010).

Eine nichtmedikamentöse Therapieform ist die Druckpulstherapie durch das Meniett®-Gerät. Durch die an das Innenohr geleiteten Niederdruckimpulse soll der Endolymphfluss stimuliert werden, was zu einer Reduktion der Endolymph und damit auch des endolymphatischen Hydrops führen soll. Diese Methode scheint den Schwindel zu verbessern, hat aber keine Auswirkungen auf das Hörvermögen. Ergebnisse über den Langzeitverlauf fehlen bisher (MARTIN GONZÁLEZ et al., 2010; PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

Die chirurgische Behandlung ist erst dann indiziert, wenn die medikamentösen

Verfahren erfolglos waren. Hierbei gibt es die Möglichkeit funktionserhaltender Verfahren wie die Paukenröhrcheneinlage oder Operationen am Saccus endolymphaticus. Bei schweren und persistierenden Schwindelsymptomen ist die Ablation vestibulärer Strukturen eine weitere Therapiemöglichkeit. Bei der Labyrinthektomie werden die Bogengänge und das Vestibulum eröffnet und das vestibuläre Neuroepithel entfernt. Eine weitere zuverlässige aber invasive Methode ist die Neurektomie/Neurotomie mit einer Erfolgsrate von mehr als 90 % (PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

2.2.5. Prognose

Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch (ORJI, 2014) und die Episoden treten in der Regel rezidivierend auf. Einige Studien zeigen, dass sich die Schwindelattacken im Laufe der Zeit bessern können und sich die Frequenz reduziert. Andere Studien hingegen deuten eher auf eine Verschlechterung mit längeren und schwereren Schwindelattacken hin. Die Hörminderung verläuft langsam und progressiv (PLONTKE & GÜRKOV, 2015). Zu Beginn der Erkrankung kann es nach einer Attacke noch zur Wiederherstellung des Hörvermögens kommen. Der weitere Verlauf des Hörverlustes zeigt dann ein schwankendes Muster (VASSILIOU et al., 2011). Im Anfangsstadium sind meist die tiefen Frequenzen betroffen und in den ersten zehn Jahren kommt es im Durchschnitt zu einem Hörverlust von 50 dB. Das weitere Fortschreiten der Hörminderung erfolgt dann deutlich langsamer und eine vollständige Ertaubung ist möglich. Innerhalb von 20 Jahren konnte zudem eine Steigerung der bilateralen Beteiligung von anfangs 2 % auf 47 % beobachtet werden (PLONTKE & GÜRKOV, 2015).

2.3. Neuritis vestibularis

Die Neuritis vestibularis ist die dritthäufigste Ursache für periphere Schwindelerkrankung nach dem benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel und dem Morbus Menière (KIM et al., 2016; STRUPP & BRANDT, 2009). Bei ca. 7 % der in einer auf Schwindel spezialisierten Klinik oder Praxis vorstelligen Patienten wird die Diagnose Neuritis vestibularis gestellt. Am häufigsten tritt die Erkrankung im Alter von 30 bis 60 Jahren mit einem Plateau von 40 bis 50 Jahren ohne signifikante Geschlechtsprädisposition auf (STRUPP & BRANDT, 2009). Im Jahr 1952 kam es erstmals durch Dix und Hallpike zu der Begriffsbezeichnung

„vestibuläre Neuronitis“, um den bereits bekannten Symptomkomplex von Morbus Menière zu unterscheiden (JEONG et al., 2013).

2.3.1. Symptome

Die Kardinalsymptome sind ein akut oder subakut einsetzender starker Drehschwindel in Kombination mit spontanem horizontal-rotatorischen Nystagmus in Richtung des gesunden Ohres und Übelkeit mit Erbrechen. Patienten zeigen zudem eine Unsicherheit in Haltung und Gang mit der Tendenz in Richtung der erkrankten Seite zu Fallen (JEONG et al., 2013; GODDARD & FAYAD, 2011; STRUPP & BRANDT, 2009). Die Schwindelsymptome erscheinen oftmals beim Aufwachen und verschlimmern sich bei Bewegung des Kopfes oder Körpers (JEONG et al., 2013; GODDARD & FAYAD, 2011). Dies führt häufig dazu, dass sich die Patienten mit geschlossenen Augen und mit dem gesunden Ohr untenliegend auf die Seite legen. Nach dem akuten Auftreten können sich die Schwindelsymptome innerhalb von Stunden verschlimmern und erreichen ihren Höhepunkt innerhalb des ersten Tages (JEONG et al., 2013). In der Regel bessert sich der schwere Schwindel in den nächsten ein bis zwei Tagen (JEONG et al., 2013) und dauert nur wenige Tage oder Wochen an. Der Nystagmus stagniert nach ca. fünf bis sieben Tagen durch Kompensation des Gehirns, bis sich die Funktion des peripheren Vestibularsystems erholt hat. Ist der periphere Anteil wieder funktionsfähig, kann es durch die Imbalance der noch vorhandenen zentralen Kompensation vorübergehend zum sogenannten „Erholungsnystagmus“ kommen (STRUPP & BRANDT, 2009).

2.3.2. Pathophysiologie

Die momentan wahrscheinlichste Ursache für die Erkrankung ist die Reaktivierung einer neurotrophen Viruserkrankung wie das Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1), die genaue Ätiologie ist jedoch unbekannt (KARLBERG & MAGNUSSON, 2011). Mehrere Fakten unterstützen die Theorie der latenten Herpesvirus-Infektion. Zum einen ist die Histopathologie des Nervus vestibularis in Fällen vestibulärer Neuritis ähnlich der von einzelnen Herpes zoster oticus Fällen. Des Weiteren wurde HSV-1-DNA in der vestibulären Ganglia bei zwei Drittel autopsierter Menschen nachgewiesen. In Tierversuchen konnte zudem durch Beimpfen der Ohren von Mäusen mit HSV-1 ein Tiermodell der Neuritis vestibularis entwickelt werden. Eine ähnliche Ätiologie wird derzeit auch bei der idiopathischen Fazialisparese

diskutiert. Bei der Theorie der latenten HSV-1 Infektion wird davon ausgegangen, dass es durch mehrere Faktoren zur plötzlichen Replikation des Virus und einer damit einhergehenden Entzündung und Ödem kommt. Die Folgen sind Zellschäden des Ganglion vestibulare und der Axone im knöchernen Kanal des Innenohres (STRUPP & BRANDT, 2009). Andere mögliche Ursachen der Neuritis vestibularis sind eine autoimmune Komponente oder eine Durchblutungsstörung im vestibulären Labyrinth (JEONG et al., 2013).

In den meisten Fällen ist der Nervus vestibularis superior betroffen, der den horizontalen und anterioren Bogengang und den Utriculus versorgt (GODDARD & FAYAD, 2011). Seltener kommt es zur Involvierung des Nervus vestibularis inferior, der den posterioren Bogengang und den Sacculus innerviert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der knöcherne Kanal des Nervus vestibularis superior deutlich länger als der der posteriore ist. Der Nerv und die Arteriole müssen somit durch eine enge Passage, da sich im Kanal mehrere knöcherne Unebenheiten befinden, und scheinen daher anfälliger für Schwellungen und Durchblutungsstörungen (JEONG et al., 2013).

2.3.3. Diagnose

Obwohl die klinischen Symptome der Neuritis vestibularis charakteristisch sind, handelt es sich um eine Ausschlussdiagnostik. Die Hauptdifferentialdiagnosen sind zentrale Läsionen wie Pseudoneuritis vestibularis, akute Kleinhirnfarkte oder Hirnstammläsionen, genauso wie andere periphere Erkrankungen. Vestibuläre Migräne oder monosymptomatischer Morbus Menière können eine ähnliche Klinik zeigen (KIM et al., 2016). Eine ausführliche Anamnese und Untersuchung ist daher von grundlegender Wichtigkeit. Wird von zusätzlichen Symptomen wie Schwäche, Schmerzen, veränderter Sensibilität, Sehstörungen, undeutliche Aussprache und Gedächtnisverlust sowie Ataxie berichtet, könnte eine zentrale Läsion vorliegen. Der Vorbericht einer chronischen Ohrerkrankung deutet auf eine mögliche Otitis media und damit einhergehendem Schwindel hin. Weitere bildgebende Diagnostik mit MRT oder CT ist in diesen Fällen indiziert (GODDARD & FAYAD, 2011). Im Jahr 1969 wurden von Coats Kriterien zur Diagnostik von vestibulärer Neuritis erstellt: akute Erkrankung des peripheren Vestibularsystems ohne Hörverlust, Auftreten im mittleren Alter, isolierter anhaltender Schwindel, anhand kalorischer Prüfung diagnostizierte einseitige Kanalparese (CP) und vollständige Erholung innerhalb von sechs Monaten (KIM et al., 2016). Neben der kalorischen Prüfung

stehen die Rotatorische Prüfung mittels Stuhl, der (Video-)Kopfimpulstest und VEMP zum Test der vestibulären Funktion und weiteren Abklärung des Schwindels zur Verfügung (KIM et al., 2016, JEONG et al., 2013). Anhand der Kombination der einzelnen Tests ist es möglich, zwischen der Neuritis vestibularis superior, Neuritis vestibularis inferior und Totalen Neuritis vestibularis zu unterscheiden. Die Funktion der einzelnen Bogengänge kann durch den Kopfimpulstest geprüft werden (JEONG et al., 2013). Für den horizontalen Bogengang wird der vestibulookuläre Reflex (VOR) während einer schnellen horizontalen Rotation des Kopfes auf eine Seite getestet. Liegt eine Läsion auf dieser Seite vor, bewegen sich die Augen mit in die Richtung der Läsion und gelangen erst durch eine kompensatorische Refixationssakkade in die Ausgangsposition zurück (STRUPP & BRANDT, 2009). Sacculus- und Utriculusfunktion werden durch VEMP getestet. Reduzierte zervikale VEMP (cVAMP) deuten auf eine Läsion im Bereich des Sacculus und Nervus vestibularis inferior hin. Störungen im Bereich des Utriculus und Nervus vestibularis superior resultieren in reduzierten okulären VEMP (oVEMP) (ADAMEC et al., 2014). Die kalorische Prüfung weist auf der einen Seite auf ein peripheres Problem (hauptsächlich horizontaler Bogengang) hin, auf der anderen Seite gibt sie Information über die Schwere der Erkrankung (KIM et al., 2016). Bei der bithermischen, kalorischen Prüfung wird erst kaltes (30 °C) und später warmes (44 °C) Wasser in den externen Gehörgang verabreicht. Durch die Temperaturstimulierung kommt es zur Bewegung der Endolymphe und damit zur Reizung der Sinneszellen, was in einem Nystagmus resultiert. Beide Seiten werden untersucht und miteinander verglichen. Besteht ein Problem auf der untersuchten Seite, kommt es zu einer reduzierten oder fehlenden Reaktion (KIM et al., 2016). Von einer CP spricht man, wenn im Vergleich der beiden Seiten ein Unterschied von mehr als 25 % besteht (STRUPP & BRANDT, 2009).

Beim häufigsten Typ, der Neuritis vestibularis superior, zeigen sich zusammenfassend folgende Untersuchungsergebnisse: spontaner horizontal-rotatorischer Nystagmus in Richtung der gesunden Seite und Tendenz nach oben, ein veränderter Kopfimpulstest des betroffenen Bogenganges, CP ipsilateral zur Läsion und reduzierte oVEMP der betroffenen Seite. Die Neuritis vestibularis inferior lässt sich schwieriger diagnostizieren (die typischen Symptome fehlen) und wird oft als zentrales Problem eingestuft. Untersuchungsbefunde sind ein rotatorischer Nystagmus in Richtung der gesunden Seite mit Tendenz nach unten,

ein veränderter Kopfpulstest des posterioren Bogenganges und abnormale cVEMP. Die totale Neuritis vestibularis zeigt eine Kombination der Untersuchungsergebnisse von superiorer oder inferiorer Neuritis vestibularis (JEONG et al., 2013).

2.3.4. Therapie

Eine unterstützende Therapie steht in erster Linie im Vordergrund. In der akuten Phase können Medikamente zur Unterdrückung der vestibulären Kerngebiete, Antiemetika und gegebenenfalls intravenöse Infusionen zur Verbesserung des Flüssigkeitshaushaltes verabreicht werden (GODDARD & FAYAD, 2011). Vestibuläre Sedativa sollten nicht länger als drei Tage gegeben werden, da es sonst nicht frühzeitig zur zentralen Kompensation der Symptome kommen kann (JEONG et al., 2013; STRUPP & BRANDT, 2009). Die Verabreichung von Steroiden wird kontrovers diskutiert (GODDARD & FAYAD, 2011). Ihre Indikation und auch die Gabe von antiviralen Medikamenten besteht in der Annahme einer zugrundeliegenden HSV-1-Infektion. In einer placebokontrollierten Studie wurde an Neuritis vestibularis erkrankten Patientengruppen Methylprednisolon, Valaciclovir oder eine Kombination aus beiden verabreicht und der Symptomverlauf verglichen. Die mit Steroiden behandelte Gruppe zeigte eine signifikante Besserung der Symptome im Vergleich zur Valaciclovir-Gruppe. Ein synergetischer Effekt zwischen Methylprednisolon und Valaciclovir konnte nicht beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung der positiven Auswirkung von Steroiden ist ihr antiinflammatorischer Effekt, welcher zur Reduktion der Schwellung des Nervus vestibularis und damit zur Abnahme des Drucks im knöchernen Kanal führt. In einer neueren Studie zeigte sich jedoch, dass Steroide zwar in der frühen Phase eine schnelle Besserung der Symptome bewirken, aber die Langzeitprognose nicht positiv beeinflusst wird (STRUPP & BRANDT, 2009). Spezifische vestibuläre Übungen führen zu einer signifikanten Verbesserung der zentralen Kompensation in der akuten Phase der Erkrankung (JEONG et al., 2013; GODDARD & FAYAD, 2011). In welchem Ausmaß die Kompensation erfolgt ist abhängig von mehreren Faktoren, unter anderem vom Alter des Patienten, der Schwere der Erkrankung und von der Motivation (GODDARD & FAYAD, 2011). Bestimmte Gleichgewichtsübungen fördern die vestibulospinale Kompensation und Haltungsregulierung, bewusste Augenbewegungen und Fixationen helfen visuelle Defizite zu verbessern (JEONG et al., 2013).

In seltenen Fällen kann keine ausreichende Besserung der Symptome durch die konservative Therapie erreicht werden. Durch eine Operation besteht dann die Möglichkeit, die Symptome auf Dauer zu beseitigen. Bei erhaltenem Hörvermögen kann eine Sektion des Nervus vestibularis, bei eingeschränktem Hörvermögen eine Labyrinthektomie, durchgeführt werden (GODDARD & FAYAD, 2011).

2.3.5. Prognose

Die Prognose der Erkrankung ist gut (REINHARD & MAIRE, 2013). Nach ein bis sechs Wochen sind die meisten Patienten symptomfrei (STRUPP & BRANDT, 2009). Bis zu 50 % der Patienten leiden jedoch weiterhin an Schwindel, Gangunsicherheit und räumlicher Desorientierung. Die Symptome sind zwar deutlich milder, führen aber trotzdem zu Einschränkungen im Alltag (COUSINS et al., 2014). In einer Langzeitstudie über einen Zeitraum von bis zu 20 Jahren wurde die Rezidivrate erfasst. Von 103 Studienteilnehmern zeigten zwei Patienten (1,9 %) ein Rezidiv auf der kontralateralen Seite (HUPPERT et al., 2006). In 10 % bis 15 % entwickelt sich auf dem gleichen Ohr innerhalb einiger Wochen ein benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel. Es wird vermutet, dass sich die Otokonien durch die Entzündung lockern und lösen (JEONG et al., 2013).

2.4. Vaskuläre Erkrankungen und andere Ursachen

Neben den bereits beschriebenen Erkrankungen, die zu den häufigsten Auslösern für vestibuläre Symptome zählen, gibt es viele weitere Ursachen und Krankheitskomplexe auf der differentialdiagnostischen Liste. In 3 % bis 7 % der Patienten mit Schwindelsymptomen liegt eine Durchblutungsstörung des Innenohres, Hirnstamms oder Kleinhirns vor. Die Hauptursachen hierfür sind Migräne, eine transitorische ischämische Attacke und ein ischämischer oder hämorrhagischer Infarkt (DELLA-MORTE & RUNDEK, 2012). Zentrale Durchblutungsstörungen zählen zu den lebensbedrohlichen Ursachen vestibulären Schwindels und sind häufig nur schwer von den benignen Erkrankungen zu unterscheiden. Nicht immer kommt es neben den klassischen Schwindelsymptomen zur Ausprägung anderer Symptome, die auf ein zentrales Geschehen hindeuten könnten. Weitere bildgebende Diagnostik wie CT oder MRT ist daher oftmals indiziert (VANNI et al., 2014). Die Blutversorgung von Innenohr, Hirnstamm und Kleinhirn erfolgt durch die Arteria vertebralis bzw. Arteria basilaris und deren Ästen. Kommt es zum Verschluss oder Riss eines dieser Gefäße (durch

Arteriosklerose, Lipohyalinose, Aneurysma, zervikale Spondylose, Halstrauma, fibromuskuläre Dysplasie oder Arteriitis), können vestibuläre Symptome ausgelöst werden. Neben Schwindel wird unter anderem auch von Kopfschmerzen, Verwirrtheit und Koma berichtet. Je nachdem, welches Gefäß betroffen ist, können andere spezifischere Symptome entstehen. Bei einer Läsion der Arteria cerebelli inferior posterior zeigt sich regelmäßig auch Übelkeit und Erbrechen, Diplopie, Ataxie, ipsilaterales Horner-Syndrom, fehlende Gesichtssensibilität, kontralaterale Hemianästhesie, Dysphagie, Dysphonie und spontaner Nystagmus. Ein Verschluss der Arteria cerebelli inferior anterior geht häufig mit akutem einseitigen Hörverlust, ipsilateral fehlender Gesichtssensibilität, lateraler Blicklähmung, Horner-Syndrom, Nystagmus, zerebellärer Dysmetrie und kontralateraler Hemianästhesie einher. Ist nur ein Seitenast der Arterie betroffen, die Arteria auditiva interna, können die Kleinhirnsymptome fehlen. In seltenen Fällen kommt es zum Verschluss der Arteria cerebelli superior. Zu Schwindel, Übelkeit und Erbrechen können hierbei auch ipsilaterale Ataxie, Diplopie, Horner-Syndrom, einseitig fehlende Gesichtssensibilität und kontralaterale Hemianästhesie hinzukommen. Neben den Gefäßverschlüssen sind Hirnstamm- und Kleinhirnblutungen als Ursache für Schwindelsymptome möglich und präsentieren sich unter anderem mit Kopfschmerzen und steifem Nacken. Nicht selten kommt es zur schlaffen Lähmung von Armen und Beinen, dezerebraler Haltung, horizontalem Nystagmus und Koma. Gehirnblutungen werden am meisten bei Patienten mit Hypertension, vaskulären Malformationen, rupturierten Aneurysmen, blutenden Tumoren und unter gerinnungshemmender Therapie beobachtet (DELLA-MORTE & RUNDEK, 2012).

Ein weiterer relativ häufiger Auslöser für Schwindelattacken ist die vestibuläre Migräne. Der Vorbericht von Kopfschmerzen während oder schon lange Zeit vor einer Schwindelattacke sowie immer wiederkehrende Episoden ist typisch für Migräneerkrankung. Oft wird auch von Lichtempfindlichkeit, Übelkeit mit Erbrechen und Gleichgewichtsproblemen berichtet (BISDORFF, 2016; STRUPP & BRANDT, 2009). Andere vestibuläre Erkrankungen sind Vestibuläre Paroxysmie, Labyrinthitis, demyelinisierende Erkrankungen, Tumore und Abszesse im Bereich des Hirnstamms oder Kleinhirns oder Infektionen. Die vestibuläre Paroxysmie ist charakterisiert durch kurze Drehschwindelattacken, die nur Sekunden oder Minuten anhalten und bis zu 30 Mal am Tag auftreten können. Es wird vermutet, dass eine

neurovaskuläre Querkompression des N. vestibulocochlearis Auslöser für die Symptome ist. Eine Labyrinthitis geht mit Hörverlust, Schwindel und Tinnitus einher und tritt vor allem mit dem Vorbericht einer Ohrinfektion auf (STRUPP & BRANDT, 2009). Die häufigste demyelinisierende Erkrankung ist die Multiple Sklerose. Bis zu einem Drittel der Patienten leiden unter Schwindelsymptomen. Ursächlich hierfür ist eine aktive demyelinisierende Läsion im Bereich des Hirnstamms oder Kleinhirns. Tumore, egal ob maligne oder benigne, Metastasen oder Abszesse auf Höhe des Kleinhirns führen in der Regel zu einer Masseläsion und einem chronischen Vestibularsyndrom. Schwindelsymptome werden unter anderem von einem unsicheren Stand und ataktischem Gang begleitet. Auslöser für die Symptome können eine durch den Tumor entstandene Blutung, einem Ödem oder dem erhöhten intrakraniellen Druck sein. Zu den häufigsten Tumoren in der kaudalen Fossa beim erwachsenen Menschen zählen das vestibuläre Schwannom, Meningiom, Hämangioblastom oder das Lymphom. Primärtumore, die dazu tendieren in das ZNS zu metastasieren, sind Lungen-, Brust- und Kolontumore sowie das Melanom. Abszesse sowie Infektionen des Hirnstamms oder Kleinhirns gehen normalerweise mit Fieber, Kopfschmerzen und reduziertem Bewusstsein einher. Entzündungen müssen in infektiös und autoimmun differenziert werden. Neben bakteriellen (z.B. Listerien) und viralen (z.B. Herpes simplex) Infektionen, müssen auch seltenere Erreger wie Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii, Taenia soleum oder verschiedene Pilzspezies in Betracht gezogen werden. Entzündungen des Mittelohres können zu einer Labyrinthitis fortschreiten und sich im schlimmsten Falle zu einer Meningitis weiterentwickeln.

Ein Großteil der Patienten, die mit Schwindelsymptomen vorstellig sind, haben keine neurologisch bedingte Ursache. Hierzu zählen kardiovaskuläre, respiratorische, metabolische, toxische sowie endokrinologische Faktoren. Verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen können zu erniedrigtem Blutdruck und daraus resultierendem Schwindel führen. Autonome Dysfunktionen wie das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom oder beginnende gefährliche Erkrankungen wie Aortendissektion, myokardialer Infarkt, Lungenembolie, Anaphylaxie, Sepsis oder starke innere Blutungen sind mögliche Ursachen für Hypotension oder Anämie. In der Regel wird bei kardiovaskulären und metabolischen Ursachen kein Nystagmus beobachtet. Hypoglykämie als Folge

einer Insulinüberdosierung oder Hyponatriämie, die zu Dehydratation und orthostatischer Hypotension führen kann, können mit Schwindelsymptomen einhergehen. Patienten mit schwerer Hypothyreose zeigen immer wieder anhaltende Schwindelsymptome. Der genaue Pathomechanismus ist bisher nicht geklärt, ein Myxödem wird jedoch als mögliche Ursache vermutet. Mehrere Hinweise deuten darauf hin, dass eine Dysfunktion der Schilddrüse verschiedene Effekte auf das periphere Vestibularsystem und das Kleinhirn hat. Thiaminmangel wird gelegentlich bei unterernährten Alkoholikern und Frauen mit starker Schwangerschaftsübelkeit diagnostiziert. Klassischerweise treten neben Schwindel auch ein bilateraler richtungsändernder Nystagmus, zerebelläre Dysfunktion und Verwirrtheit auf (EDLOW & NEWMAN-TOKER, 2015).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patientenauswahl

Im Zeitraum von September 2010 bis September 2014 erfolgte ein Studienaufruf zum idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom über die Homepage der Medizinischen Kleintierklinik München. Des Weiteren wurden Tierärzte in umliegender Region per Email und durch Verteilung von Informationsflyern von der Studie in Kenntnis gesetzt. Tierärzte und Tierbesitzer, die sich im Rahmen des Studienaufrufes meldeten, erhielten ein Informationsblatt. In diesem Informationsblatt wurde der Ablauf der Studie (im Hinblick auf die angebotene Diagnostik und die Beobachtung des Langzeitverlaufs) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien erläutert. In einzelnen Fällen wurden die Studiendetails telefonisch besprochen. Patienten der Medizinischen Kleintierklinik (der LMU München), die mit akuten vestibulären Symptomen vorstellig waren, wurden zudem auf die Studie hingewiesen.

Zu den Einschlusskriterien zählte das akute Auftreten eines Vestibularsyndroms bei älteren Hunden, bei denen der behandelnde Tierarzt ein geriatrisches Vestibularsyndrom vermutete. Eindeutige Hinweise bei der neurologischen Untersuchung auf ein zentrales Vestibularsyndrom führte zum Ausschluss an der Studie. Ebenso die vorberichtliche Verabreichung von ototoxischen Medikamenten. Zusätzlich sollte die Verabreichung von Kortison vermieden werden. Weitere Ausschlusskriterien waren ein chronischer Krankheitsverlauf oder lebensbedrohliche Erkrankungen, die den Langzeitverlauf beeinflussen konnten.

Den Tierbesitzern wurde eine ausführliche Diagnostik sowie eine Akut- und Langzeittherapie angeboten und es erfolgte eine ausführliche Information über die Beobachtungsstudie. Eine schriftliche Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie wurde von den Besitzern unterzeichnet.

2. Durchgeführte Untersuchungen

Um den Verdacht auf ein idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom zu bestätigen und ein zentrales Vestibularsyndrom oder eine Otitis media und interna

auszuschließen, wurden weitere Untersuchungen durchgeführt.

2.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde zuerst eine ausführliche Anamnese erhoben, um anhand des Alters, der Vorgeschichte und des Verlaufs der Erkrankung Hinweise auf andere mögliche Ursachen für die Symptome zu erhalten bzw. um ein idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom zu bestätigen. Im Anschluss wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, um den Gesundheitszustand und mögliche andere Begleiterkrankung zu erfassen.

2.2. Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung wurde entsprechend der etablierten Standarduntersuchung durchgeführt (PLATT & OLBY, 2013). Ziel der neurologischen Untersuchung war es, das Vorliegen eines peripheren Vestibularsyndroms zu bestätigen, ein zentrales Vestibularsyndrom auszuschließen, den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen sowie auf Basis der neurologischen Symptome ein entsprechendes Score zuordnen zu können (siehe 5.1.).

Bei der ausführlichen neurologischen Untersuchung wurde besonders auf Anzeichen eines zentralen Vestibularsyndroms geachtet. Neben der Seitenbetonung der Kopfschiefhaltung wurde auch auf zusätzliche Symptome einer Fazialisparese mit fehlendem Lidschluss, hängendem Ohr und reduzierter Lefzenspannung, sowie auf Anzeichen eines möglichen Horner-Syndroms (Miosis, Enophthalmus und einer damit einhergehenden Ptosis) geachtet. Das Stehvermögen wurde auf selbständiges Stehen und Gehen überprüft. Zur Beurteilung des Ganges und des Schweregrads der Ataxie wurden die Hunde sowohl auf ebenem Boden als auch beim Laufen auf Schrägen, in Wendungen und, sofern möglich, auf Treppen vorgeführt. Die Kopfnerven wurden auf die Richtung des spontanen und positionellen Nystagmus überprüft und das Ergebnis dokumentiert. Insbesondere wurde auf einen möglichen Richtungswechsel, nach Drehung des Hundes in Rückenlage, geachtet. Des Weiteren wurde durch Überstreckung des Kopfes das Vorhandensein eines vestibulären Strabismus überprüft. Die restlichen Kopfnerven wurden in Hinblick auf ein mögliches intrakranielles strukturelles Geschehen und eine begleitende Fazialisparese oder ein Horner-Syndrom untersucht. Ebenso wurden die Haltungs- und Stellreaktionen bezüglich seitenbetonter Ausfälle und überschießender

Bewegungen beurteilt. Zur Vervollständigung der neurologischen Untersuchung wurde die Wirbelsäule auf Schmerzhaftigkeit getestet und die spinalen Reflexe überprüft.

2.3. Laboruntersuchungen

Bei den Patienten wurde eine Blutuntersuchung bestehend aus einem Blutbild (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild), eine Serumanalyse (Alanin-Aminotransferase, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, Serumgallensäuren, Gesamteiweiß, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Glukose), eine Blutgas-/Elektrolytanalyse (pH, pCO₂, HCO₃, Glukose, Natrium, Kalium, ionisiertes Kalzium, Chlorid, Phosphat) und zum Teil zusätzlich eine Gerinnungsanalyse (Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)) durchgeführt. Als Referenzwerte wurden die Referenzwerte der Medizinischen Kleintierklinik (der LMU München) herangezogen. Die Untersuchungen wurde an der Medizinischen Kleintierklinik durchgeführt oder von den behandelnden Tierärzten zur Beurteilung eingeschickt. Die Schilddrüsenfunktion wurden durch die Schilddrüsenparameter (T4, TSH, fT4) überprüft. Das freie T4 wurde mit Equilibriums-Dialyse bestimmt. Die Untersuchungen wurden bei IDEXX Vet Med Labor (Ludwigsburg, Deutschland) durchgeführt. Zur Beurteilung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen wurden die Referenzwerte von IDEXX Vet Med Labor herangezogen.

2.4. Blutdruckmessung

Der systolische Blutdruck wurde durch Ultraschall-Doppler am liegenden Tier gemessen. Die Manschette wurde entweder am Vorder- oder Hinterbein angelegt. Es wurden jeweils fünf Messungen durchgeführt, wobei die ersten beiden Messungen verworfen wurden. Befand sich der Blutdruck in einem physiologischen Bereich (< 160 mmHg) fanden keine weiteren Kontrollen diesbezüglich statt. Ergab die Erstuntersuchung einen erhöhten Blutdruck (≥ 160 mmHg), wurden weitere Kontrollen durchgeführt.

2.5. Ohruntersuchung

Eine eingehende Untersuchung beider Ohren mit Otoskopie beider äußerer Gehörgänge und Beurteilung des Trommelfells wurde durchgeführt. Bei Vorliegen von vermehrtem Ohrsekret erfolgte zusätzlich eine zytologische Untersuchung. Bestanden Hinweise auf eine Otitis externa (besonders auf der Seite der

Kopfschiefhaltung) wurde zu einer weiteren bildgebenden Diagnostik geraten, um eine fortgeleitete Otitis media und interna auszuschließen.

2.6. Liquoranalyse

Im Anschluss an die bildgebende Diagnostik des Kopfes wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Zur Materialgewinnung wurden nach steriler Vorbereitung 1 bis 2 ml Liquor aus der Cisterna magna entnommen und sofort im Labor der Medizinischen Kleintierklinik (der LMU München) untersucht. Hierzu wurde der Liquor makroskopisch und auf Mikroprotein untersucht und die Zellzahl mit Erythrozyten und Leukozyten bestimmt. Als Referenzwerte wurden die Referenzwerte der Medizinischen Kleintierklinik herangezogen. Des Weiteren wurde eine zytologische Untersuchung nach Zytozentrifugation und panoptischer Färbung des Liquorsediments eingeleitet.

3. Bildgebende Diagnostik

Hunde mit Verdacht auf ein idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom erhielten bildgebende Diagnostik um andere neurologische Erkrankungen weiter auszuschließen und Begleiterkrankungen zu erfassen.

3.1. Tumorscreening

Da es sich bei den vorgestellten Patienten fast ausschließlich um alte Hunde handelte und das Risiko eines neoplastischen Geschehens somit deutlich erhöht war, stand insbesondere vor weiterer Diagnostik unter Allgemeinanästhesie und auch vor Einschluss in die Studie mit Beurteilung des Langzeitverlaufs ein Tumorscreening an.

3.1.1. Röntgen Thorax

Bei den vorgestellten Hunden wurden Röntgenaufnahmen des Brustraumes in laterolateralem (links- und rechtsanliegend) und ventrodorsalem oder dorsoventralem Strahlengang angefertigt, um Primärtumore der Lunge oder des umliegenden Gewebes und Tumormetastasen weitestgehend ausschließen zu können. Zur Abschätzung des Narkoserisikos wurde zudem das Herz in Größe und Form und die Lungenzeichnung beurteilt. Die Herzgröße wurde mittels vertebral heart score (VHS) errechnet und durch die Referenzwerte der Medizinischen

Kleintierklinik (der LMU München) beurteilt.

3.1.2. Ultraschall Abdomen

Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens umfasste alle abdominalen Organe (Beurteilung der Größe, Lage, Echogenität) und wurde von einem Oberarzt der Medizinischen Kleintierklinik (der LMU München) nach etablierten Standard durchgeführt. Besondere Aufmerksamkeit wurde hierbei auf mögliche abdominale Massen oder vergrößerte Lymphknoten gerichtet.

3.2. Kernspintomographie/Computertomographie

Eine bildgebende Untersuchung des Kopfes erfolgte an der Chirurgischen Tierklinik (der LMU München) durch einen 1,5 Tesla Kernspintomographen (Magnetom Symphony der Firma Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Untersuchung wurde unter Allgemeinanästhesie und unter Überwachung der Vitalparameter durchgeführt. Das Gehirn sowie Mittel- und Innenohr wurden durch ein Standardprotokoll evaluiert. Dieses umfasste T1- und T2-gewichtete Sequenzen sowie eine FLAIR und T1-gewichtete Sequenz mit Kontrastmittel. Zusätzlich wurde eine Gradientenecho zur Erfassung von Gehirnblutungen durchgeführt. Es wurden transversale sagittale, und dorsale Schnittebenen erstellt.

Alternativ wurde eine computertomographische Untersuchung des Kopfes angeboten. Vorteile dieser Untersuchung waren die kürzere Narkosezeit und bessere Überwachung der Vitalparameter. Nachteilig war jedoch die eingeschränkte Darstellung der Gehirnstrukturen.

4. Therapie

4.1. Infusionstherapie

Während des stationären Aufenthaltes (ein bis drei Tage) erhielten die Patienten eine intravenöse Flüssigkeitstherapie mit Vollelektrolytlösungen und Kaliumsubstitution (ad 20 mmol/L).

Die Infusionstherapie sollte Verluste durch Erbrechen und Speicheln ausgleichen und eine ausreichende Hydratation der Patienten gewährleisten, die durch das Vestibularsyndrom bedingt oft nicht in der Lage waren selbständig ausreichend Flüssigkeit aufzunehmen. Darüber hinaus sollte durch die Infusionstherapie eine

ausreichende Perfusion des Innenohres gewährleistet werden.

4.2. Antiemetika

Patienten, die Erbrechen, Hypersalivation und Anorexie zeigten, wurden mit Maropitant (Cerenia®) zur Reduktion der Übelkeit behandelt, bis die Tiere wieder Appetit zeigten.

4.3. Propentofyllin

Die Therapie mit Propentofyllin (Karsivan®) wurde zweimal täglich nach einem festgelegten Dosierungsschema begonnen und über einen Zeitraum von drei oder sechs Monaten fortgeführt. Die Zuteilung zu der dreimonatigen oder sechsmonatigen Therapiegruppe erfolgte randomisiert. Propentofyllin wurde zweimal täglich oral als Tablette verabreicht.

Gewicht	Dosierung
1 bis 4 kg	2 x täglich 12,5 mg
4,5 bis 6,5 kg	2 x täglich 25 mg
7 bis 9 kg	2 x täglich 37,5 mg
9,5 bis 14 kg	2 x täglich 50 mg
14,5 bis 19 kg	2 x täglich 75 mg
19,5 bis 24 kg	2 x täglich 100 mg
24,5 bis 29 kg	2 x täglich 125 mg
29,5 bis 34 kg	2 x täglich 150 mg
34,5 bis 39 kg	2 x täglich 175 mg
39,5 bis 45 kg	2 x täglich 200 mg
45,5 bis 50 kg	2 x täglich 225 mg

5. Evaluierung des Krankheitsverlaufs

Bei allen Patienten wurde der Krankheitsverlauf über sechs Monate evaluiert.

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen in einem Zeitraum von sechs Monaten zur neurologischen Untersuchung vorgestellt. Wenn dies nicht möglich war, wurde der neurologische Status telefonisch erfragt. Die Hunde wurden in der ersten Woche nach Auftreten des Vestibularsyndroms täglich, dann bis zu Tag 28 wöchentlich (Tag 7, Tag 14, Tag 21, Tag 28) nach unten aufgeführtem Vestibulären Score (siehe 5.1.) reevaluiert. Weitere Untersuchungen erfolgten nach Woche 8,

Woche 12 und Woche 24.

Zur Evaluierung wurde ein Vestibuläres Score, das bereits von SIEG et al. eingesetzt wurde, zur Anwendung beim Hund modifiziert (SIEG et al., 2012). Dieses Score bewertete den Gang, die Kopfschiefhaltung und den Nystagmus und ermöglichte die Dokumentation des Krankheitsverlaufs.

5.1. Vestibuläres Score

Bei dem vestibulären Score handelte es sich um ein numerisches Score, welches mit Punkten von 0 bis 12 bewertet wurde. Dieses setzte sich aus drei Scores für Gang (9 Punkte), Kopfschiefhaltung (1 Punkt) und Nystagmus (2 Punkte) zusammen. Je höher das Gesamtscore war, desto stärker waren die vestibulären Symptome ausgeprägt. Die stärkste Gewichtung lag auf der Beurteilung des Ganges mit bis zu 9 Punkten, wohingegen die Kopfschiefhaltung nur nach vorhanden oder nicht vorhanden bewertet wurde (1 Punkt). Beim Nystagmus wurde beurteilt, ob pathologischer spontaner Nystagmus auftrat (2 Punkte) oder nur noch positioneller Nystagmus bei Lageveränderung nachzuweisen war (1 Punkt). Zur Untersuchung auf positionellen Nystagmus wurden die Tiere auf den Rücken gedreht und auf einen dadurch ausgelösten Nystagmus geachtet.

Der Untersuchungsbogen, mit dem das vestibuläre Score für jeden Patienten dokumentiert wurde, ist in Abbildung 1 dargestellt.

<i>Vestibuläres Score</i>	
Beurteilung des Gangs	
0	Normaler Gang
1	Normaler Gang, nur noch ggrd. Gleichgewichtsstörungen beim Treppensteigen, bei Wendungen, beim Auf- und Abwärtsgehen
2	Geringgradige vestibuläre Ataxie beim Geradeausgehen
3	Deutliche vestibuläre Ataxie mit Lehnen und Seitwärtsdrill, jedoch ohne zu fallen
4	Kann laufen, fällt nur noch bei Wendungen, Schütteln, Treppensteigen, beim laufen auf Schrägen
5	Kann laufen, vestibuläre Ataxie, seltenes Fallen beim Geradeausgehen (> 10 m)
6	Kann laufen, vestibuläre Ataxie, häufiges Fallen beim Geradeausgehen (< 10 m)
7	Kann stehen, aber nicht laufen (< 5 Schritte)
8	Liegt, kann nicht stehen, keine Rollbewegungen
9	Liegt, kann nicht stehen, Rollbewegungen
Beurteilung der Kopfschiefhaltung	
0	Keine Kopfschiefhaltung
1	Kopfschiefhaltung
Nystagmus (schnelle Augenbewegungen)	
0	Kein Nystagmus
1	Positioneller Nystagmus in Rückenlage, kein spontaner Nystagmus (nur beim schnellen drehen auf den Rücken)
2	Spontaner und positioneller Nystagmus
Gesamtscore berechnen	

(Tag 0 = Tag bei Krankheitsbeginn
 Tag 1 = darauffolgender Tag)

	Datum	Gang	Kopfschiefhaltung	Nystagmus
Tag 0
Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4
Tag 5
Tag 7
Tag 14
Tag 21
Tag 28
Woche 8
Woche 12
Woche 24

Abbildung 1: Vestibuläres Score

5.2. Erfassen der Rezidive

Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums wurde die Zahl der Rezidive erfasst. Bei Kontrolluntersuchungen wurde ein Rezidiv durch Wiederauftreten von Nystagmus oder Ataxie und Steigerung des vestibulären Scores dokumentiert.

Weitere Langzeitkontrollen wurden nach Abschluss des sechsmonatigen

Beobachtungszeitraums durchgeführt. Auch hier wurden Rezidive erfasst, sowie der Langzeiterlauf und die Überlebenszeit der alten Hunde. Um ein erneutes Auftreten des Vestibularsyndroms nach dieser Zeit zu erfassen, wurde mit den Besitzern telefonische Rücksprache gehalten.

6. Statistik

Die Daten wurden deskriptiv dargestellt. Das Vestibuläre Score wurde mit dem Median und dem Range für die verschiedenen Zeitpunkte und die zwei Therapiegruppen beschrieben und durch Boxplots graphisch dargestellt. Die Zeitdauer bis zur Besserung der neurologischen Symptome (Ataxie, Nystagmus und Kopfschiefhaltung), die rezidivfreie Zeit und die Überlebenszeit wurden mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Bei der Berechnung der Überlebenszeit wurde als Ausgangszeitpunkt das Datum des Krankheitsbeginns gewählt und als Endzeitpunkt das Datum der Euthanasie bzw. des Versterbens des Hundes. Der Zusammenhang zwischen verschiedenen Einflussgrößen (Alter, Geschlecht, Gewicht, Medikamente, Hypertension) und der Rezidivrate bzw. dem vestibulären Score wurde untersucht. Hierfür wurden der Mann-Whitney-U-Test, der exakte Test nach Fisher und der Log-Rank-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgesetzt.

Die Berechnungen erfolgten mit Microsoft Excel, R Core Team 3.3.3 und dem Software Paket SPSS 23.0. Die Grafiken wurden mit Microsoft Excel und dem R-Paket ggplot2 erstellt.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientenauswahl

Zur Evaluierung des Krankheitsverlaufs des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms konnten 28 Hunde in die Verlaufsstudie aufgenommen werden. Zwei der anfangs im Rahmen der Studie vorstelligen 30 Hunde, die akute vestibuläre Symptome zeigten, wurden nach der bildgebenden Diagnostik aufgrund des Verdachts eines zentralen Vestibularsyndroms von der Verlaufsstudie ausgeschlossen. Sieben Patienten wurden trotz auffälliger Befunde im MRT in die Studie mit aufgenommen, da die neurologische Untersuchung ein peripheres Vestibularsyndrom ohne Hinweis auf ein zentrales Vestibularsyndrom ergeben hatte und die auffälligen Befunde im MRT keinen Hinweis auf eine Beteiligung des vestibulären Systems (Kerne des N. vestibulocochlearis im Hirnstamm, Pedunculus cerebellaris caudalis und Lobus flocculonodularis des Kleinhirns) ergaben. Es lagen Veränderungen in der Kaumuskulatur (Hyperintensität), zerebralen Substantia grisea und Substantia alba (Blutungen, Mineralisation) und den Ventrikeln (Hydrozephalus) vor. Ein Patient wies einen kontrastmittelanreichernden raumfordernden N. oculomotorius-assoziierten Prozess (Meningiom) in der mittleren Schädelgrube auf.

Abbildung 2 veranschaulicht die Auswahl der Studienpatienten.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 13 Jahren (Mittelwert 13 Jahre, Spanne von sechs bis 16 Jahren). Zehn Hunde waren weiblich (36 %) und achtzehn Hunde waren männlich (64 %). Die weitere Verteilung ergab zwei weiblich und acht männlich intakte sowie acht weiblich und zehn männliche kastrierte Hunde. Somit waren 80 % der Hündinnen und 44 % der Rüden kastriert. Das Gewicht betrug 24 kg (Median; Mittelwert 23 kg; Spanne von fünf bis 44 kg). Mischlinge waren mit 16 Hunden vertreten (57 %). Die anderen Hunde verteilten sich auf zehn verschiedene Hunderassen. Ein gehäuftes Auftreten konnte bis auf den Deutschen Schäferhund (n = 2) und den Magyar Vizsla (n = 2) nicht festgestellt werden.

Das Signalement der Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom wird in Tabelle 3 dargestellt.

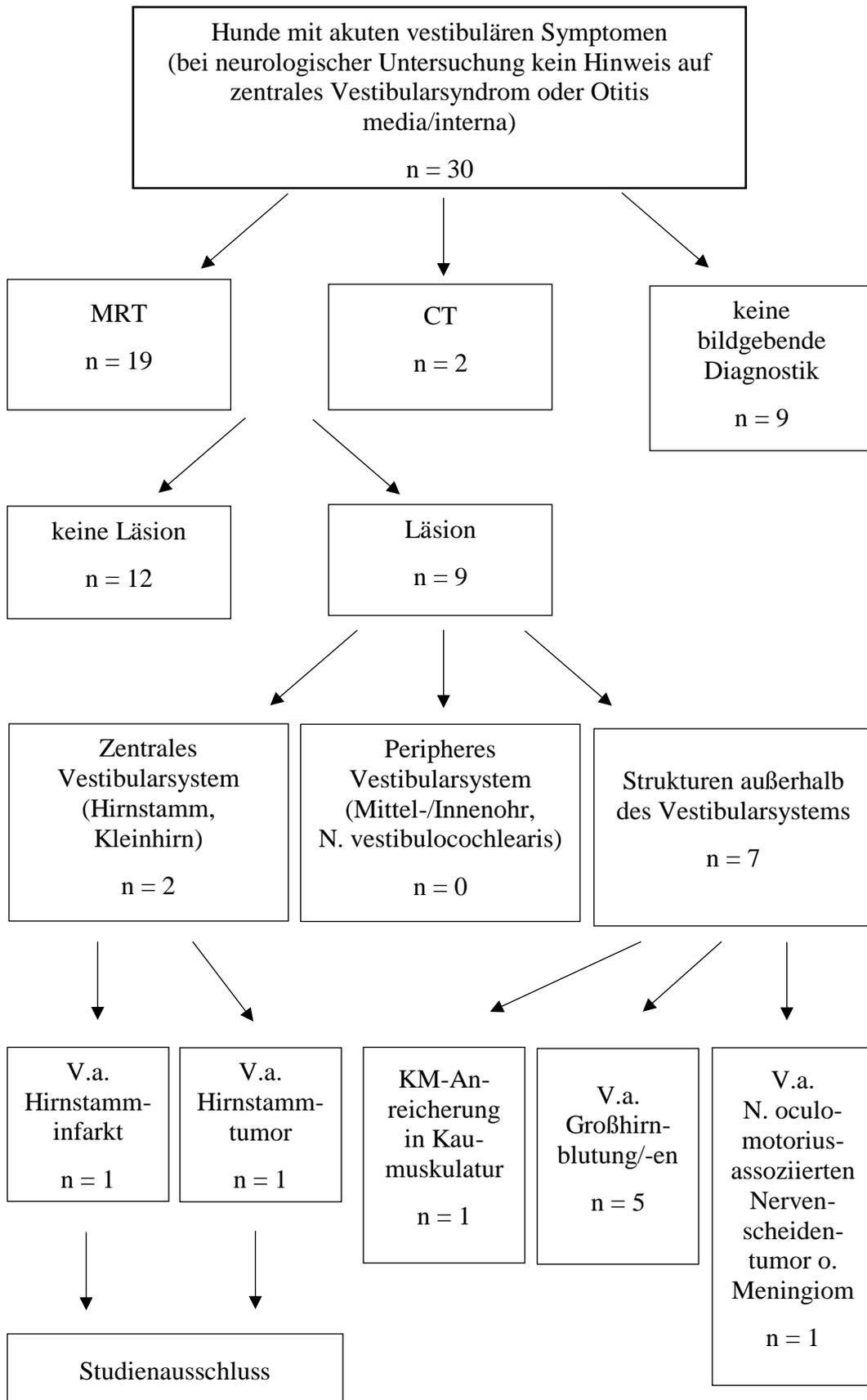


Abbildung 2: Flussdiagramm über Patientenzahlen während der neurologischen Abklärung

Tabelle 3: Signalement der Patienten mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom

Pat.Nr.	Rasse	Geschlecht	Geburtsdatum	Alter bei Krankheitsbeginn	Körpergewicht
01	Mischling	mk	01.01.1996	14 Jahre	34,5 kg
02	DSH	m	01.01.1998	12 Jahre	44,0 kg
03	Mischling	m	01.01.1995	15 Jahre	13,8 kg
04	Mischling	wk	01.09.1997	13 Jahre	23,4 kg
05	Mischling	mk	28.06.1997	13 Jahre	17,4 kg
06	Jack Russel Terrier	wk	12.09.1996	14 Jahre	6,3 kg
07	Golden Retriever	m	28.05.1998	13 Jahre	29,0 kg
08	BSH	w	28.04.1998	13 Jahre	31,2 kg
09	Mischling	wk	01.01.1996	15 Jahre	18,3 kg
10	Mischling	mk	01.09.1995	16 Jahre	9,8 kg
11	Mischling	wk	28.11.1998	13 Jahre	12,0 kg
12	Mischling	mk	01.08.1998	13 Jahre	28,2 kg
13	Mischling	mk	01.01.1998	14 Jahre	32,7 kg
14	Magyar Vizsla	w	01.04.2006	6 Jahre	23,7 kg
15	Mischling	mk	20.10.2000	12 Jahre	33,2 kg
16	DSH	m	08.11.1999	13 Jahre	30,0 kg
17	Mischling	m	01.08.1998	14 Jahre	21,5 kg
18	Mischling	mk	21.07.1998	14 Jahre	12,5 kg
19	Bretone	wk	01.04.2002	10 Jahre	11,5 kg
20	Magyar Vizsla	wk	01.01.1999	13 Jahre	19 kg
21	Mischling	m	03.09.2001	12 Jahre	28,0 kg
22	Border Collie	mk	30.04.2000	14 Jahre	29,5 kg
23	Mischling	wk	01.01.2000	14 Jahre	29,5 kg
24	Mischling	mk	26.10.1998	14 Jahre	21,8 kg
25	Berger de Pyrenées	m	27.06.2000	13 Jahre	10,2 kg
26	Königspudel	m	22.02.1999	15 Jahre	30,0 kg
27	Mischling	wk	01.03.1996	14 Jahre	4,7 kg
28	Irischer Setter	mk	01.03.1997	13 Jahre	36,0 kg

2. Krankheitsverlauf

2.1. Akute Phase

Alle 28 Hunde zeigten einen akuten Krankheitsbeginn mit einer maximalen Ausprägung der Symptome innerhalb von 24 Stunden. Die Einstufung als idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom erfolgte aufgrund der neurologische Untersuchung oder durch den behandelnden Tierarzt. Fünf Patienten zeigten vor dem akuten Krankheitsbeginn kurzzeitig vestibuläre Symptome (Nystagmus, Kopfschiefhaltung, Ataxie). Bei drei Hunden konnte durch das vestibuläre Score eine Steigerung der Symptome innerhalb eines Tages erfasst werden.

Die vestibulären Symptome umfassten bei der Erstvorstellung und -untersuchung Gangprobleme (vestibuläre Ataxie) mit Lehen und Fallen zur erkrankten Seite sowie eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kopfschiefhaltung. Sechs Hunde waren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung nicht selbständig steh- und gehfähig, ein Hund zeigte zusätzlich Rollbewegungen. Bei 18 Hunden (64 %) lag eine Kopfschiefhaltung nach links vor, bei den anderen zehn Patienten (36 %) nach rechts. Ein vestibulärer Strabismus auf Seiten der Kopfschiefhaltung konnte bei 15 Patienten durch Anheben des Kopfes ausgelöst werden (54 %). Bis auf einen Patienten zeigten alle Hunde bei Erstuntersuchung einen pathologischen Nystagmus (96 %). 16 Hunde (57 %) zeigten einen spontanen horizontalen Nystagmus (zehn nach rechts, sechs nach links), davon neun Patienten mit rotatorischer und ein Patient mit vertikaler Komponente. Ein spontaner rotatorischer Nystagmus konnte bei acht Patienten (29 %) (vier nach rechts, zwei nach links, zwei mit vertikaler Komponente (Richtung nicht dokumentiert)) festgestellt werden, wobei drei der acht Patienten dabei zusätzlich eine vertikale Komponente aufwiesen. Eine unterschiedliche Richtung des Nystagmus auf dem linken und rechten Auge wurde bei einem Patienten in Form von rotatorischem und horizontalen Nystagmus diagnostiziert (4 %). Bei zwei Hunden, die keinen spontanen Nystagmus zeigten, konnte in Rückenlage ein positioneller Nystagmus ausgelöst werden. Somit lag bei 8 % der Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom nur ein positioneller Nystagmus in Rückenlage vor. Ein Patient zeigte hierbei in Rückenlage einen rotatorischen Nystagmus mit vertikaler Komponente, der andere Patient in Rückenlage einen vertikalen Nystagmus (Richtung nicht dokumentiert). Nur ein Hund (4 %) zeigte einen Richtungswechsel

des spontanen Nystagmus in Rückenlage von spontan horizontal zu positionell rotatorisch. Die weitere neurologische Untersuchung war bei 15 Patienten unauffällig und ergab somit keinen Hinweis auf ein zentrales Vestibularsyndrom. Bei den 13 restlichen Hunden (46 %) fielen propriozeptive Defizite an beiden Hintergliedmaßen auf. Die Patientenbesitzer berichteten bei zehn der 28 Hunde (36 %) von zusätzlichem Erbrechen, ein weiterer Patient zeigte Hypersalivation.

2.2. Langzeitverlauf

Zur Evaluierung der Symptome und des Verlaufs der Erkrankung wurde bei 26 der 28 Patienten mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom das vestibuläre Score ausgefüllt. Davon konnte der Krankheitsverlauf bei 21 Patienten im Score über die gesamten sechs Monate dokumentiert werden. Ein Patient wurde über einen Zeitraum von fünf Monaten evaluiert, bis er aufgrund eines Rezidivs und bekannten Gehirntumors in Woche 21 euthanasiert wurde. Bei vier weiteren Patienten kam es zum vorzeitigen Abbruch der Verlaufsstudie. Diese vier Patienten wurden daher bei der Auswertung des Gangbildes, der Kopfschiefhaltung und des Nystagmus nicht berücksichtigt. Die Auswertung des Gangbildes, der Kopfschiefhaltung und des Nystagmus bezieht sich somit auf 22 Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom.

Bei einigen Patienten äußerten sich die Symptome wechselhaft am Tag der Kontrolle. Dies galt besonders für die Beurteilung der Kopfschiefhaltung. Da dadurch eine eindeutige Zuordnung des Scorewertes schwer möglich war, wurde ein Zwischenwert (0,5) bestimmt.

Tabelle 4: Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch

Pat.Nr.	Zeitpunkt des Abbruchs	Grund für Studienabbruch
19	nach Tag 21	Hypertonie mit starker Epistaxis
21	nach Tag 5	fehlende Besitzercompliance
23	in Woche 21	Euthanasie*
24	nach Tag 3	Besitzer nicht mehr erreichbar
26	an Tag 20	Euthanasie*

* Pat.Nr. 23 aufgrund hgr. zentraler vestibulärer Symptome und bekanntem Gehirntumor, Pat.Nr. 26 aufgrund schlechtem Allgemeinbefinden

2.2.1. Auswertung des vestibulären Scores

Bei allen Patienten mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom und ausgefülltem vestibulären Score (siehe Anhang Tabelle 27) trat spätestens an Tag 4 eine Besserung der Symptome ein. Ein Patient war bereits einen Tag nach Beginn der Erkrankung symptomfrei. Das vestibuläre Score von Tag 0 lag bei 9 (Median und Mittelwert, Spanne von 3 bis 12) und von Tag 1 bei 8 (Median und Mittelwert, Spanne von 0 bis 12). Innerhalb der ersten Woche sank das Score auf 4 (Median und Mittelwert, Spanne von 0 bis 7) und nach zwei Wochen auf 2 (Median und Mittelwert, Spanne von 0 bis 5). Auch im weiteren Verlauf konnte eine kontinuierliche Verbesserung beobachtet werden, bis das Score in Woche 12 einen Wert von 1 (Median und Mittelwert, Spanne von 0 bis 7) in Woche 24 einen Wert von 0,5 (Median, Mittelwert 1, Spanne von 0 bis 3) erreichte.

Die Abbildung 3 zeigt den Krankheitsverlauf der 26 Patienten (inkl. der Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie), bei denen das vestibuläre Score ausgefüllt wurde, durch eine Boxplot-Darstellung.

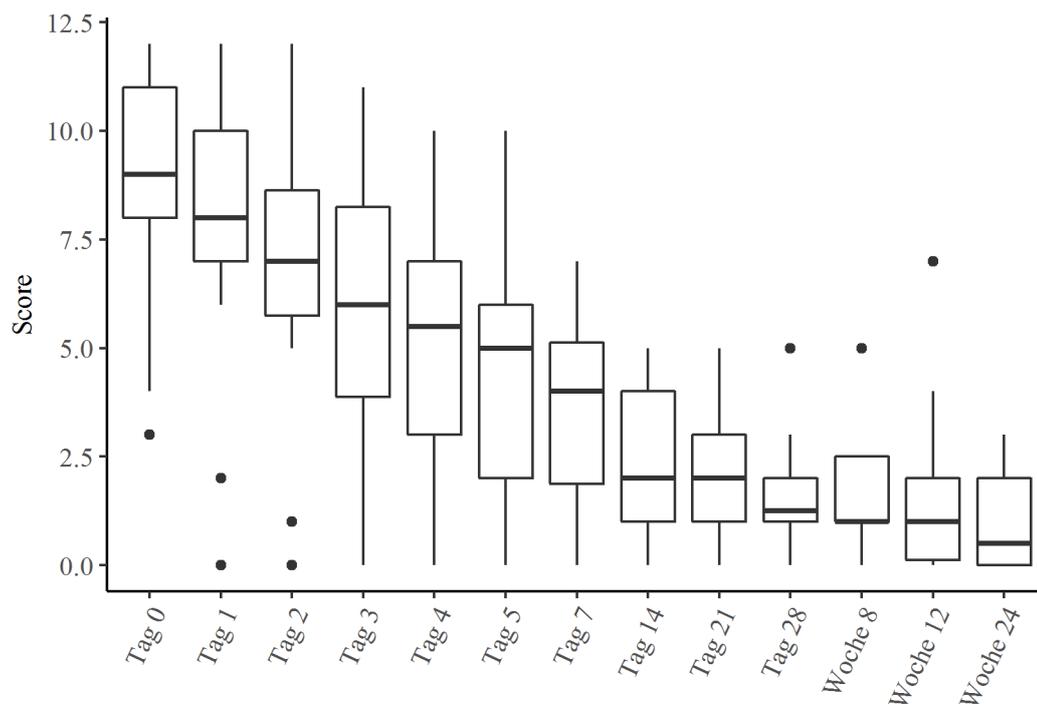


Abbildung 3. Entwicklung des vestibulären Scores bei Hunden mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom (n = 26). Tag 0: erstmaliges Auftreten des Vestibularsyndroms. (Studienabbruch vor Woche 24: n = 3).

Bei Vergleich der Scorewerte (Median) der beiden Patientengruppen (drei und sechs Monate Propentofyllin) von Woche 24 konnte kein Unterschied festgestellt werden. Die Gruppe mit dreimonatiger Propentofyllintherapie zeigte einen Wert von 0,5 (Median, Mittelwert 1, Spanne von 0 bis 3) und die Gruppe mit sechsmonatiger Propentofyllintherapie einen Wert von 1 (Median und Mittelwert, Spanne von 0 bis 2,5).

Zur Auswertung des Gangbildes, der Kopfschiefhaltung und des Nystagmus wurde das Score von den 22 Hunden herangezogen, die über den gesamten Beobachtungszeitraum evaluiert werden konnten.

Bei allen 22 Hunden konnte eine Besserung des Gangbildes beobachtet werden. Innerhalb der ersten Woche zeigten vier Hunde (18 %) ein normales Gangbild. An Tag 14 und Tag 21 konnte bei sechs Hunden ein physiologischer Gang beurteilt werden (27 %). Bei der Kontrolle am Tag 28 zeigten sich sieben Hunde ataxiefrei (32 %), in Woche 8 neun Patienten (41 %) und in Woche 12 zwölf Patienten (55 %). In Woche 24 konnte bei zwölf der noch vorhandenen 21 Patienten (57 %, ein Hund wurde in Woche 21 euthanasiert) ein physiologisches Gangbild erfasst werden. Ein Patient, der bereits an Tag 14 ataxiefrei war, zeigte an Tag 21 und 28 eine geringgradige Ataxie bei bestimmten Manövern. Ein anderer Patient war bereits in Woche 8 ataxiefrei, hatte jedoch aufgrund eines Rezidivs in Woche 12 und Woche 24 wieder ein ataktisches Gangbild. Ein weiterer Hund zeigte in Woche 12 einen normalen Gang, in Woche 24 konnte wieder eine geringe Ataxie beim Treppensteigen festgestellt werden.

Ein ataktischer Gang ohne zu Fallen konnte nach einer Woche bei 12 Patienten (55 %), nach zwei Wochen bei 13 Patienten (60 %) und nach drei Wochen bei 14 Patienten (64 %) festgestellt werden. Zehn Patienten (45 %) zeigten auch nach drei Monaten einen ataktischen Gang. Acht der 21 Hunde (38 %), die in Woche 24 evaluiert werden konnten, zeigten nach sechs Monaten noch eine geringgradige Ataxie. Sechs davon (29 %) nur noch beim Treppensteigen, in Wendungen oder auf Schrägen.

In Tabelle 5 ist die Zeitdauer bis zum Erreichen spezifischer klinisch relevanter Endpunkte dargestellt, die für die Entlassung und Betreuung des Hundes wichtig sind: (A) Zeitpunkt, an dem ein normaler Gang erreicht wurde und keine Ataxie mehr erkennbar war (Gangscore 0), (B) Zeitpunkt, an dem die Hunde ohne zu fallen

laufen konnten (Gangscore 1 – 3), (C) Zeitpunkt, an dem die Hunde erstmals wieder stehen oder gehen konnten, jedoch mit Fallen (Gangscore 4 – 6), (D) Zeitpunkt, an dem die Hunde nicht gehfähig waren (Gangscore 7 – 9).

Tabelle 5: Besserung des Ganges. Dauer (Tage) bis zum Erreichen klinisch relevanter Endpunkte

Pat.Nr.	D nicht gehfähig	C gehfähig mit Fallen	B gehfähig ohne Fallen	A normaler Gang	sonstige Angaben
01		Tag 1	Tag 2	weiter Ataxie	
02		Tag 0	Tag 7	weiter Ataxie	an Tag 14 Ataxie mit Fallen
03		Tag 0	Tag 2	Tag 14	Tag 21 und 28 ggr. Ataxie
04		Tag 0	Tag 14	Woche 12	in Woche 24 wieder ggr. Ataxie
05	Tag 0		Tag 4	Woche 12	Tag 2 und Tag 3 nicht beurteilt
06	Tag 1	Tag 0	Tag 5	Woche 12	
07	Tag 0	Tag 7	Tag 21	Woche 24	
08	Tag 0		Tag 4	Woche 12	
09		Tag 0	Tag 3	Tag 21	an Tag 4 Ataxie mit Fallen
10	Tag 0	Tag 2	Tag 5	weiter Ataxie	
11		Tag 4	Tag 14	weiter Ataxie	
12	Tag 0	Tag 4	Woche 24	weiter Ataxie	
13		Tag 0	Tag 5	weiter Ataxie	
14			Tag 0	Tag 2	
15	Tag 0		Tag 1	Tag 2	an Tag 3 ggr. Ataxie
16	Tag 0	Tag 4	Tag 14	weiter Ataxie	
17		Tag 0	Tag 2	Tag 14	
18	Tag 0			Tag 1	
20	Tag 0		Tag 1	Tag 7	
22		Tag 0	Tag 2	Tag 28	in Woche 12 und Woche 24 wieder Ataxie aufgrund Rezidiv
23	Tag 0	Tag 2	Tag 3	weiter Ataxie	Euthanasie in Woche 21 aufgrund Rezidiv/Tumor
25		Tag 0	Tag 14	Woche 8	

Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Ataxie zusätzlich in Form von Kaplan-Meier Kurven. Zensiert wurden dabei alle Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie bevor der jeweilige Endpunkt (A, B oder C) erreicht wurde.

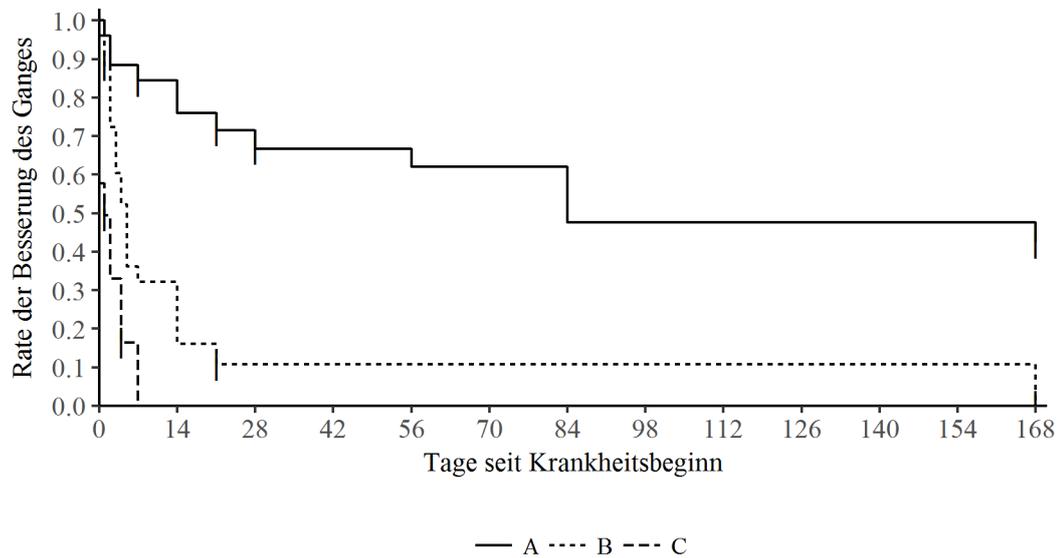


Abbildung 4: Darstellung des Krankheitsverlaufs: Gangscore. Zeitpunkt bis zum Erreichen spezifischer Endpunkte A, B und C. A: normaler Gang (Gangscore 0); B: Ataxie ohne Fallen (Gangscore 1 - 3); C: Ataxie mit Fallen (Gangscore 4 - 6). Zensierte Fälle: Euthanasie oder vorzeitiger Studienabbruch vor Erreichen des jeweiligen Endpunktes.

Abbildung 5 veranschaulicht durch ein Flächendiagramm die Verteilung der unterschiedlichen Schweregraden der Ataxie (A, B, C, D) über den Zeitraum der sechsmonatigen Verlaufsstudie des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms. Sowohl die in Tabelle 5 aufgeführten sonstigen Angaben (Rezidive, kurzzeitige Scoreveränderungen) als auch alle Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie wurden hier berücksichtigt.

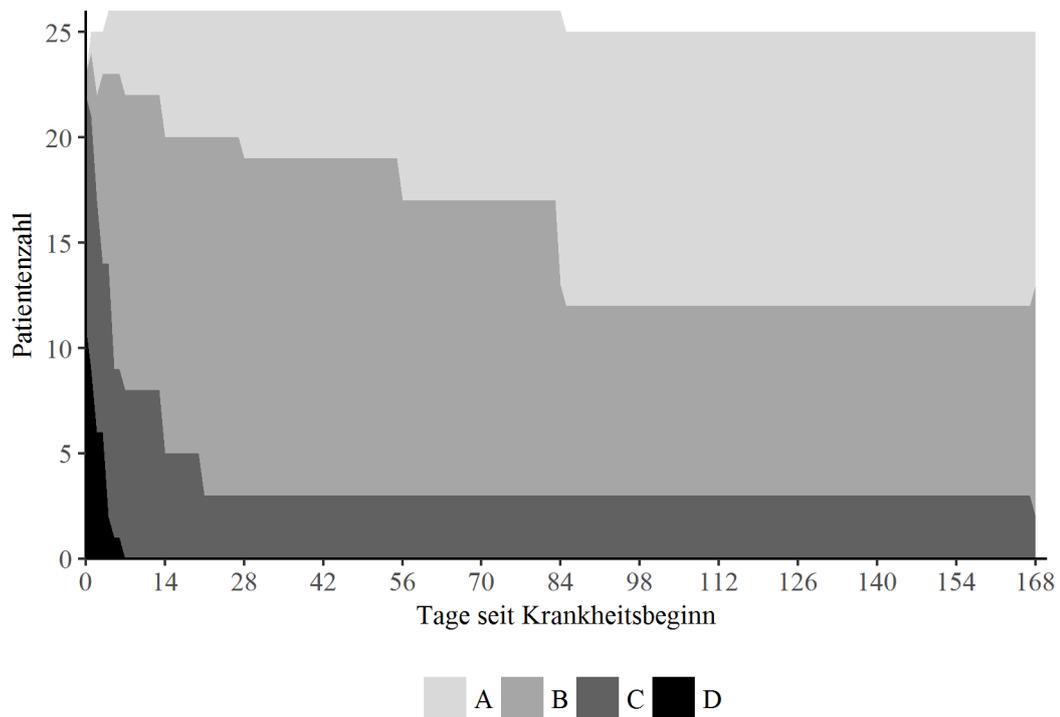


Abbildung 5: Darstellung des Krankheitsverlaufs: Gangscore. Anzahl der Patienten mit den Gangscores A, B, C und D. A: normaler Gang (Gangscore 0); B: Ataxie ohne Fallen (Gangscore 1 - 3); C: Ataxie mit Fallen (Gangscore 4 - 6); D: nicht gehfähig (Gangscore 7 - 9). Berücksichtigt: Fälle mit Euthanasie oder vorzeitiger Studienabbruch und Rezidive

Anhand dieser Abbildungen wird ersichtlich, dass es besonders in den ersten zwei bis drei Wochen zu einer deutlichen Besserung des Gangbildes kam. Etwas weniger als die Hälfte der Patienten zeigten jedoch dauerhaft einen ataktischen Gang.

Die Kopfschiefhaltung war das Symptom, welches am häufigsten zurückblieb. Bei 13 der am Ende der sechs Monate evaluierbaren 21 Patienten (62 %) konnte auch noch in Woche 24 eine Kopfschiefhaltung beobachtet werden, welche jedoch bei sechs Patienten nur noch dezent ausgeprägt war. Auch der Patient, der in Woche 21 euthanasiert wurde, zeigte bis zuletzt eine Kopfschiefhaltung. Drei der 22 auswertbaren Hunde (14 %) hatten innerhalb der ersten Woche eine normale Kopfhaltung, fünf Patienten nach zwei Wochen (23 %) und sieben Patienten nach vier Wochen (32 %). In Woche 12 konnte bei acht Hunden (36 %) eine normale Kopfhaltung beobachtet werden.

Tabelle 6: Besserung der Kopfschiefhaltung (KSH). Zeitpunkt, an dem eine normale Kopfhaltung erreicht wurde

Pat.Nr.	normale Kopfhaltung	Besonderheit
01	weiterhin KSH	Tag 14 und Tag 21 normale Kopfhaltung
02	weiterhin KSH	
03	weiterhin KSH	
04	weiterhin KSH	
05	Woche 12	
06	Tag 14	
07	Tag 28	
08	Tag 28	
09	weiterhin KSH	Tag 28 normale Kopfhaltung
10	weiterhin KSH	
11	weiterhin KSH	
12	weiterhin KSH	
13	weiterhin KSH	
14	Woche 12	
15	Tag 2	Woche 8 wieder KSH beobachtet
16	weiterhin KSH	
17	weiterhin KSH	
18	Tag1	
20	weiterhin KSH	
22	Tag 7	
23	weiterhin KSH	Euthanasie in Woche 21 aufgrund Rezidiv/Tumor
25	weiterhin KSH	

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Kopfschiefhaltung zusätzlich in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. Zensiert wurden dabei alle Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie bevor eine normale Kopfhaltung erreicht wurde.

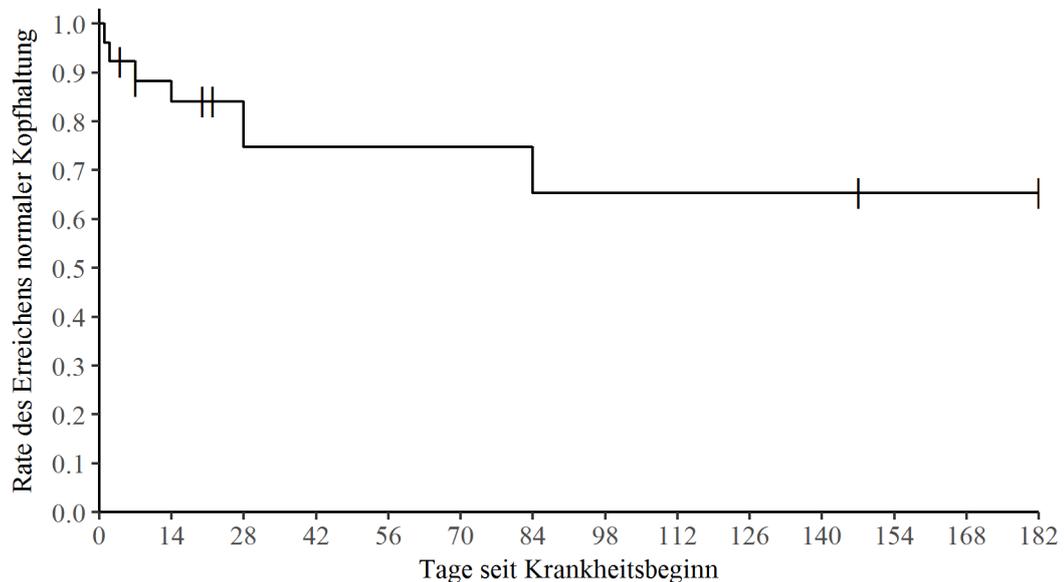


Abbildung 6: Darstellung des Krankheitsverlaufs: Score der Kopfschiefhaltung. Zeitpunkt bis zum Erreichen einer normalen Kopfhaltung. Zensierte Fälle: Euthanasie oder vorzeitiger Studienabbruch vor Erreichen des jeweiligen Endpunktes.

Anhand dieser Abbildungen wird ersichtlich, dass die Kopfschiefhaltung ein häufig zurückbleibendes Symptom war.

Bei allen Patienten, die zu Beginn der Erkrankung einen Nystagmus zeigten (bei einem Hund konnte nie ein Nystagmus beobachtet werden) kam es im Laufe der Kontrolluntersuchungen zum Stagnieren des Nystagmus. Bei einem anderen Patienten konnte nur ein positioneller Nystagmus festgestellt werden. Innerhalb der ersten Krankheitswoche wurde bei zwölf Hunden (55 %) anstelle des spontanen Nystagmus nur noch ein positioneller Nystagmus beobachtet. Ein Patient zeigte nach zwei Wochen nur noch einen positionellen Nystagmus. Zwölf Patienten (55 %) waren nach der ersten Woche wieder nystagmusfrei. Bei weiteren sechs Patienten konnte bei der Kontrolle von Tag 14 kein Nystagmus mehr ausgelöst werden (82 %), sowie bei zwei Patienten an Tag 21 (91 %). Der letzte Patient war an Tag 28 nystagmusfrei. Jedoch zeigte ein Hund bei der Kontrolle von Tag 28 noch einmal einen positionellen Nystagmus und ein weiterer Patient in Woche 8 und 12. Bei einem anderen Patienten konnte aufgrund eines Rezidivs in Woche 12 erneut ein spontaner Nystagmus beobachtet werden.

Tabelle 7: Besserung des Nystagmus. Zeitpunkt, an dem kein Nystagmus mehr ausgelöst werden konnte

Pat.Nr.	B nur noch positioneller Nystagmus	A kein Nystagmus mehr auslösbar	Rezidiv erneut Nystagmus auslösbar
01		Tag 3	Tag 14
02	Tag 1	Tag 5	Tag 28
03		Tag 4	
04	Tag 4	Tag 14	
05	Tag 5	Tag 21	
06		Tag 14	
07	Tag 7	Tag 14	
08	Tag 3	Tag 21	
09		Tag 4	
10	Tag 3	Tag 14	Woche 8 und Woche 12
11		Tag 14	
12	Tag 1	Tag 5	
13	Tag 3	Tag 14	
14	hatte nie Nystagmus	hatte nie Nystagmus	
15		Tag 1	
16		Tag 4	
17	Tag 1	Tag 3	
18	Tag 0	Tag 1	
20	Tag 2	Tag 3	
22	Tag 3	Tag 4	Woche 12
23	Tag 14	Tag 28	Woche 21 (Rezidiv)
25		Tag 2	

Abbildung 7 zeigt den Verlauf des Nystagmus zusätzlich in Form einer Kaplan-Meier-Kurve. Zensiert wurden dabei alle Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie bevor der jeweilige Endpunkt (A oder B) erreicht wurde.

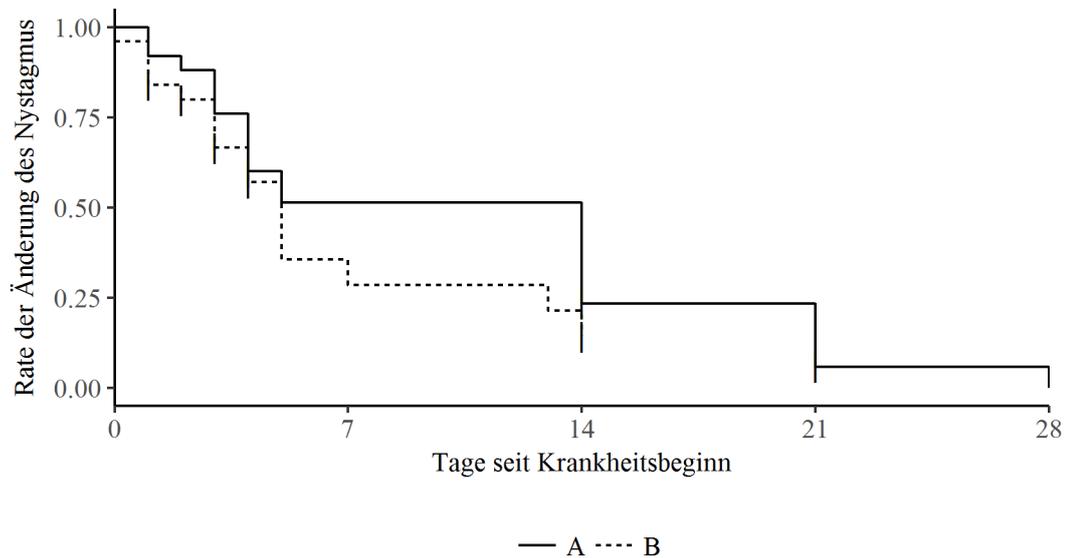


Abbildung 7: Darstellung des Krankheitsverlaufs: Nystagmusscore. Zeitpunkt bis zum Erreichen spezifischer Endpunkte A und B: A: nystagmusfrei (Nystagmusscore 0); B: nur noch positioneller Nystagmus auslösbar, kein spontaner Nystagmus (Nystagmusscore 1). Zensierte Fälle: Euthanasie oder vorzeitiger Studienabbruch vor Erreichen des jeweiligen Endpunktes.

Anhand dieser Abbildungen wird ersichtlich, dass bei etwa der Hälfte der Patienten nach einer Woche weder ein spontaner noch positioneller Nystagmus auslösbar war. Zudem zeigt sich, dass am 28. Krankheitstag alle Patienten nystagmusfrei waren.

2.2.2. Weiterer Verlauf nach Ende der Kontrolluntersuchungen

Von den anfangs 28 Patienten war bei 18 Patienten ein Kontakt nach den sechs Monaten möglich. Zwei Hunde wurden bereits während der sechsmonatigen Kontrollphase euthanasiert und ein Hund in Woche 24. Bei zwei Besitzern brach der Kontakt innerhalb der sechs Monate ab und bei sechs Patienten kurze Zeit danach. Von den 18 Hunden wurden drei Hunde innerhalb desselben Jahres wie zur Zeit des Vestibularsyndroms euthanasiert. Die Gründe für die Euthanasie waren bei zwei Patienten ein neoplastisches Geschehen und bei dem dritten Hund eine akute Paraplegie. Erneute vestibuläre Symptome zeigte keiner dieser drei Patienten.

Tabelle 8: Verlaufskontrolle

Pat.Nr.	Beginn Vestibularsyndrom	Zeitpunkt Euthanasie	Zeitpunkt letzter Kontakt	Verlauf
01	21.09.2010	Sommer 2011		Euthanasie aufgrund Tumor, keine vestibuläre Phase mehr
02	28.09.2010		April 2011	Kontakt abgebrochen
03	18.11.2010		21.08.2011	Kontakt abgebrochen
04	22.11.2010	Dezember 2012		Euthanasie aufgrund hgr. Arthrosen
05	26.11.2010		September 2011	Kontakt abgebrochen
06	10.06.2011	26.09.2012		Euthanasie aufgrund schlechtem Allgemeinbefinden, gastrointestinalen Symptomen, Leberveränderungen
07	14.06.2011	21.08.2012		Euthanasie (bei HTA, Ursache unbekannt), hatte noch einmal vestibuläre Phase
08	30.07.2011		Ende Mai 2012	Kontakt abgebrochen
09	15.09.2011	Frühjahr 2013		hatte noch einmal vestibuläre Phase, daraufhin Euthanasie
10	16.10.2011	28.10.2012		Euthanasie aufgrund Anfallsgeschehen
11	29.12.2011		Januar 2015	hatte noch einmal vestibuläre Phase, seit dem gelegentliche KSH
12	19.12.2011	20.06.2012		Euthanasie aufgrund hgr. Arthrosen
13	01.04.2012	15.10.2014		hatte noch einmal vestibuläre Phase, Euthanasie (unbekannte Ursache)
14	10.07.2012		Juni 2016	gutes Allgemeinbefinden, keine vestibuläre Phase mehr
15	20.12.2012		September 2015	hatte noch einmal vestibuläre Phase
16	23.12.2012	21.08.2013		Euthanasie aufgrund Paraplegie
17	29.12.2012		Juni 2013	Kontakt abgebrochen
18	26.11.2012		Mai 2013	Kontakt abgebrochen
19	30.01.2013	24.04.2014		Euthanasie aufgrund Anämie, nicht mehr gehfähig, keine vestibuläre Phase mehr
20	07.07.2013	Juli 2014		Euthanasie aufgrund metastasiertem Tumor
21	18.08.2013		23.08.2013	Kontakt abgebrochen
22	25.01.2014		Mai 2016	keine weitere vestibuläre Phase mehr
23	15.03.2014	03.08.2014		hatte noch einmal vestibuläre Phase, Gehirntumor, daraufhin Euthanasie

24	29.07.2013		Januar 2015	gutes Allgemeinbefinden, keine vestibuläre Phase mehr
25	29.12.2013		Januar 2015	keine vestibuläre Phase mehr
26	15.04.2014	05.05.2014		Euthanasie aufgrund schlechtem Allgemeinbefinden
27	24.11.2010	07.05.2012		verstorben
28	06.12.2010	Datum unbekannt	Januar 2015	Euthanasie aufgrund mehrerer vestibulärer Phasen

3. Befunde durchgeführter Untersuchungen

3.1. Blutuntersuchungen

Zur Evaluierung des Gesundheitszustandes und um Hinweise auf mögliche andere Grunderkrankungen zu erhalten, wurden bei den Patienten verschiedene Blutparameter bestimmt.

3.1.1. Blutbild, Elektrolyte und Serumprofil

Zum Zeitpunkt der akuten Erkrankung wurde bei 27 Patienten eine aktuelle Blutuntersuchung durchgeführt. 27 Hunde erhielten sowohl ein Blutbild als auch eine Elektrolytuntersuchung, bei 26 Hunden wurden zusätzlich Serumwerte bestimmt. Anstelle mehrerer Organparameter wurden bei zwei Patienten nur Nierenwerte, bestehend aus Harnstoff und Kreatinin, untersucht. Die Gerinnung wurde bei fünf Hunden getestet. Bis auf dezente Veränderungen waren die Blutuntersuchungen unauffällig. Sechs Patienten zeigten im Blutbild eine geringgradige Monozytose, fünf eine geringgradige Lymphopenie und ein Hund eine geringgradige Anämie. Eine kaum auffällige Hyponatriämie wurde bei zwei Patienten und eine Hypophosphatämie bei einem Patienten festgestellt. Bei der Untersuchung der Organwerte zeigten zwei Hunde eine geringgradige und ein Hund eine mittelgradige Erhöhung der Alkalischen Phosphatase. Eine geringgradige Erhöhung des Harnstoffs konnte bei zwei Patienten und eine geringgradige Erniedrigung bei einem Patienten festgestellt werden. Einmalig zeigte sich jeweils eine geringgradige Hypo- und Hyperalbuminämie. Bei der Untersuchung der Gerinnung konnte bei einem Patienten eine dezente Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit gemessen werden.

Tabelle 9: Blutuntersuchungen

Pat.Nr.	Blutbild	Blutgas/Elektrolyte	Serumwerte	Gerinnung
1	ggr. Lymphopenie	ggr. Hyponatriämie	nein	nein
2	unauffällig	ggr. Hyponatriämie	unauffällig	nein
3	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
4	ggr. Monozytose	unauffällig	unauffällig	nein
5	ggr. Monozytose	unauffällig	ggr. Hyperalbuminämie, ggr. erhöhter Harnstoff	nein
6	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
7	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
8	unauffällig	unauffällig	ggr. erniedrigter Harnstoff	nein
9	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
10	ggr. Monozytose, ggr. Lymphopenie	unauffällig	mgr. erhöhte AP	nein
11	ggr. Lymphopenie	unauffällig	unauffällig	ggr. verlängerte aPPT
12	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
13	unauffällig	unauffällig	unauffällig	unauffällig
14	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
15	unauffällig	ggr. Hypophosphatämie	ggr. erhöhte AP	nein
16	ggr. Monozytose	unauffällig	unauffällig	nein
17	ggr. Monozytose	unauffällig	unauffällig	unauffällig
18	unauffällig	unauffällig	ggr. erhöhte AP, ggr. erhöhter Harnstoff	nein
19	ggr. Lymphopenie, ggr. Anämie	unauffällig	ggr. Hypalbuminämie	nein
20	ggr. Lymphopenie	unauffällig	Harnstoff und Kreatinin unauffällig	nein
21	unauffällig	unauffällig	unauffällig	unauffällig
22	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
23	unauffällig	unauffällig	unauffällig	unauffällig
24	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein
25	nein	nein	nein	nein
26	ggr. Monozytose	unauffällig	unauffällig	nein
27	unauffällig	unauffällig	Harnstoff und Kreatinin unauffällig	nein
28	unauffällig	unauffällig	unauffällig	nein

3.1.2. Schilddrüsenhormonkonzentrationen

Bei 25 Patienten wurden zusätzlich zur großen Blutuntersuchung die Schilddrüsenhormone überprüft. Die Konzentration des Gesamt-T4 (Thyroxin)

wurde bei 23 Hunden ermittelt, bei 21 Hunden wurde zusätzlich das canine TSH (endogenes Thyrotropin) eingeleitet. Das freie T4 wurde bei sechs Patienten zur Ergänzung der beiden anderen Schilddrüsen-Parameter bestimmt, sowie bei zwei Patienten zusätzlich zur TSH-Konzentration. Eine erniedrigte Gesamt-T4-Konzentration konnte bei drei Hunden diagnostiziert werden. Das ergänzende TSH befand sich jedoch im Normalbereich. Bei einem Patienten wurde eine Hypothyreose diagnostiziert, die sich durch eine erniedrigte fT4-Konzentration bei normalem TSH äußerte. Dieser Hund erhielt ab der dritten Woche nach Beginn der Symptome eine Schilddrüsenhormonsupplementierung mit Levothyroxin.

Tabelle 10: Schilddrüsenhormonkonzentrationen

Pat.Nr.	T4 Wert (µg/dl)	canines TSH (ng/ml)	fT4 (ng/dl)
	Referenzbereich: 1,0 – 4,7	Referenzbereich: < 0,5	Referenzbereich: 0,47 – 3,12
01	1,4	0,42	
02	1,6	0,37	0,9
03	1,3	0,34	0,7
04	1,0	0,10	0,6
05	1,3	0,37	1,2
06	0,7	0,17	
07	1,6	0,09	0,95
08	2,4	0,09	
09	1,3	0,08	
10	2,0	0,09	
11		0,13	1,8
12		0,03	0,3
13	1,1	0,03	
14	1,5	0,12	1,19
15	1,1	0,4	
16	1,4	0,16	
17	1,1	0,07	
18	2,1		
20	< 0,7	0,12	
22	< 0,7	0,24	
23	2,1	0,16	
24	1,2	0,04	
26	1,1		
27	2,9	0,30	
28	1,9	0,10	

In Abbildung 8 wurden die T4-Konzentration in Kombination mit den TSH-Konzentrationen der einzelnen Patienten graphisch dargestellt. Um einen besseren Überblick zu erhalten, wurden der unterste Referenzbereich der T4-Konzentration und der obere Referenzbereich der TSH-Konzentration durch zwei horizontale Linien begrenzt.

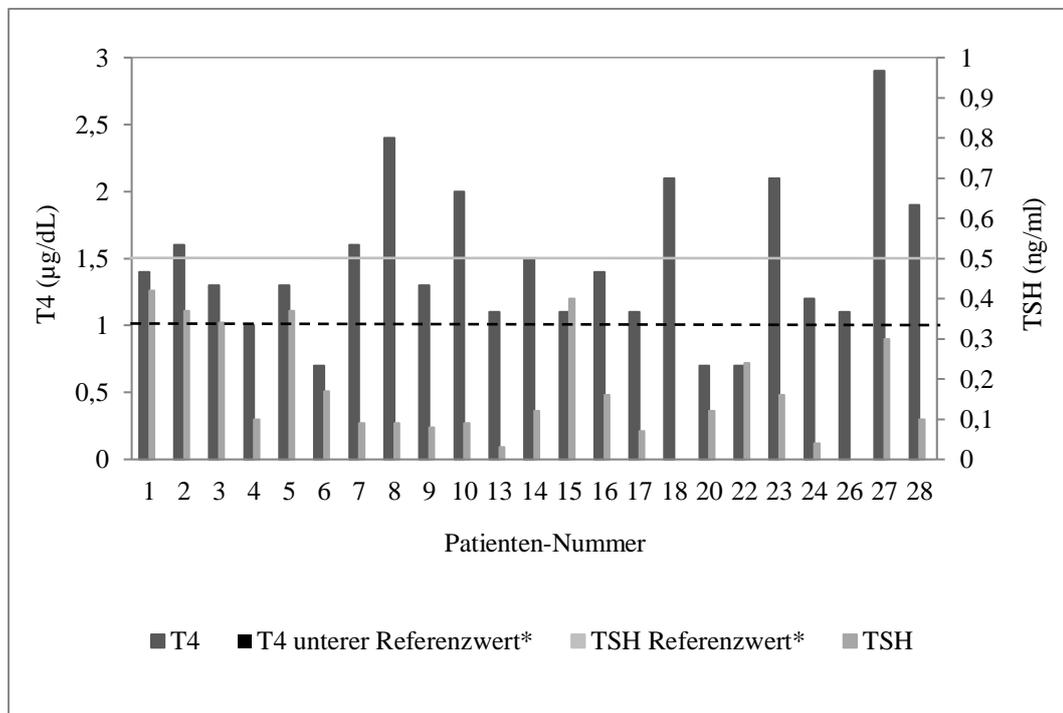


Abbildung 8: Messung der Schilddrüsenhormone T4 und TSH (*Referenzbereich: T4: 1,0 – 4,0 µg/dl; TSH: < 0,5 ng/ml; IDEXX Vet Med Labor, Ludwigsburg, Deutschland)

3.2. Blutdruckmessung

Eine Blutdruckmessung wurde bei 23 Hunden durchgeführt. Bei 19 dieser Patienten wurde innerhalb der ersten Krankheitswoche gemessen, davon 18 innerhalb der ersten drei Krankheitstage. Bei sechs dieser Hunde wurde ein erhöhter Blutdruck festgestellt. Ein Patient zeigte mehrmals täglich Epistaxis. Bei diesem und weiteren zwei Patienten mit erhöhtem Blutdruck wurde in der Folge eine Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten eingeleitet und der Blutdruck weiterhin kontrolliert. Ein Hund mit erhöhtem Blutdruck konnte aufgrund des Abbruchs der Verlaufsstudie nicht weiter evaluiert werden. Eine Messung während der zweiten Krankheitswoche erfolgte bei zwei Hunden. Da einer dieser Hunde einen

grenzwertig erhöhten Blutdruck zeigte, wurden die Blutdruckwerte kontrolliert, welche sich dann im Normalbereich befanden. In Woche 7 wurde bei einem weiteren Patienten erstmals Blutdruck gemessen und ein Bluthochdruck festgestellt. Da dieser Hund während der Kontrolluntersuchungen sehr stark aufgeregt war, wurden vorerst keine blutdrucksenkende Therapie begonnen. Bei der Abschlusskontrolle befand sich der Blutdruck wieder im Referenzbereich. Der Blutdruck eines weiteren Patienten wurde erst in Woche 24 gemessen und befand sich im Normalbereich.

Tabelle 11: Blutdruckmessungen (mittels Ultraschall Doppler)

Pat.Nr.	BD in mmHg	Zeitpunkt der Messung (bezogen auf Krankheitsbeginn)
01	165	Woche 7
03	150	Tag 1
04	110 – 120	Tag 1
05	150	Tag 10
08	120	Tag 3
09	170 – 200	Tag 1
10	110	Tag 1
11	200	Tag 6
12	110	Tag 0
13	150 - 190	Tag 1
15	120	Tag 1
16	160	Tag 8
17	140	Tag 2
18	120 – 150	Woche 24
19	210	Tag 2
20	160 – 165	Tag 1
21	190 – 210	Tag 1
22	125	Tag 1
23	100	Tag 1
24	140 – 160	Tag 3
25	130	Tag 1
27	140	Tag 2
28	120	Tag 1

In Abbildung 9 werden die Blutdruckmesswerte jedes Patienten graphisch dargestellt. Bei mehreren unterschiedlichen Messwerten eines Patienten wurde der Mittelwert aus den verschiedenen Einzelmessungen vor Therapie berechnet und verwendet.

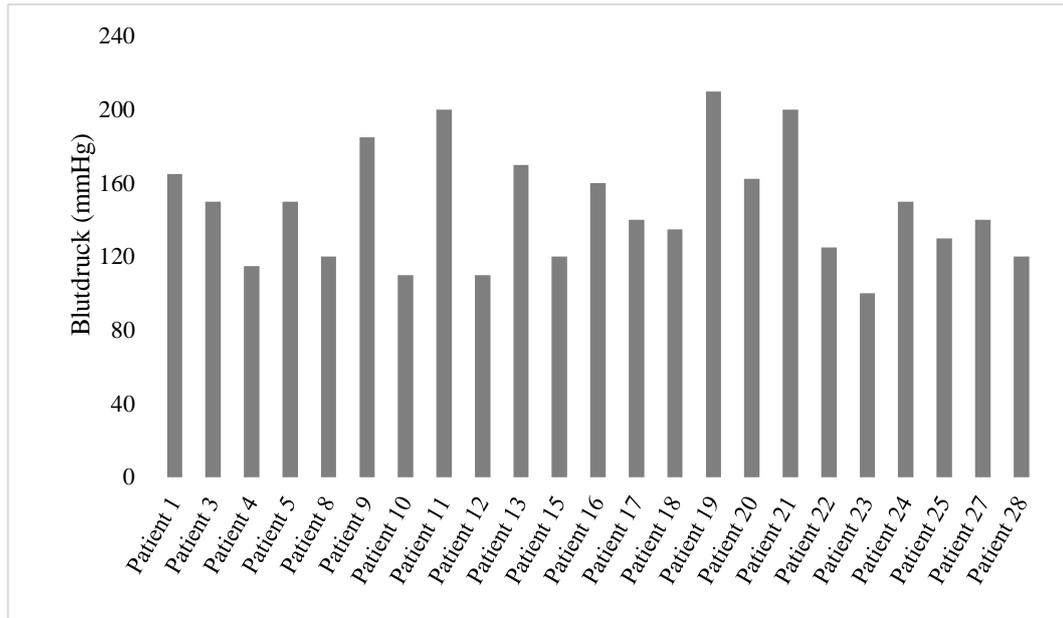


Abbildung 9: Untersuchung des Blutdrucks. Dargestellt ist der Mittelwert aus mehreren Messungen. (Referenzbereich < 160 mmHg)

Tabelle 12 zeigt die Kontrolle der Blutdruckmesswerte der Patienten mit Hypertension bei deren initialer Untersuchung sowie die medikamentöse Therapie.

Tabelle 12: Blutdruckkontrollen und Therapie der Patienten mit Hypertension

Pat.Nr.	BD bei erster Messung (mmHg)	Blutdruckkontrollen inkl. Zeitpunkt der Messung (bezogen auf Krankheitsbeginn)	Therapie der Hypertension
01	165 (Woche 7)	160 (Woche 8) 175 (Woche 12) 140 (Woche 29)	keine
09	170 – 200 (Tag 1)	170 (Tag 2) 170 (Tag 4) 150 (Tag 21) 160 (Tag 28) 170 - 180 (Woche 6) 200-210 (Woche 7) 130 - 140 (Woche 8) 160 (Woche 24)	Tag 2 – Tag 4: Amlodipin (0,07 mg/kg KGW 1 x tgl.) ab Tag 4: Phenoxybenzamin (0,27 mg/kg KGW 1 x tgl., ab Tag 28: 0,4 mg/kg KGW 2 x tgl.) ab Woche 6: Ramipril (0,2 mg/kg KGW 1 x tgl.), Phenoxybenzamin (0,27 mg/kg KGW 1 x tgl.) ab Woche 7: zusätzlich Amlodipin (0,09 mg/kg KGW 1 x tgl.)
11	200 (Tag 6)	134 – 163 (Tag 14) 141 – 147 (Tag 21) 163 – 175 (Woche 8) 143 – 149 (Woche 12)	ab Tag 6: Amlodipin (0,05 mg/kg KGW 1 x tgl.) ab Tag 14: zusätzlich Ramipril (0,1 mg/kg KGW 1 x tgl.)
13	150 – 190 (Tag 1)	148 – 160 (Woche 12)	keine
16	160 (Tag 8)	145 (Tag 21) 130 – 135 (Woche 12)	keine

19	210 (Tag 2)	150 (Tag 10) 185 – 190 (Tag 18) 230 (Tag 21)	ab Tag 15 – Tag 18: Diltiazem (0,5 mg/kg KGW 2 x tgl.) ab Tag 19: Amlodipin (0,05 mg/kg KGW 1 x tgl.)
20	160 – 165 (Tag 1)	120 – 130 (Tag 7)	keine
21	190 – 210 (Tag 1)	180 (Tag 3) 180 (Tag 4)	keine (Studienabbruch Tag 7)

3.3. Tumorscreening

Bei 25 der 28 Patienten wurden Röntgenaufnahmen des Brustkorbes in mehreren Ebenen angefertigt. Alle Röntgenbefunde ergaben keinen Hinweis auf ein neoplastisches Geschehen. Zusätzlich wurde bei 16 Patienten ein Ultraschall des Bauchraumes durchgeführt. Zu den häufigsten Befunden zählten Veränderungen in der Milz bei acht Hunden. Vier Hunde zeigten Befunde in der Leber und ein Patient in der Gallenblase. Vergrößerte Nebennieren konnten bei vier Patienten diagnostiziert werden, wobei zwei Hunde nur eine einseitige Vergrößerung aufwiesen. Bei drei Rüden wurden Auffälligkeiten der Prostata und der Hoden festgestellt. Bei einer Hündin wurden erweiterte Uterusschlingen diagnostiziert. Nach einer Ovariohysterektomie konnte die Diagnose einer Pyometra und eines Zervixtumores gestellt werden.

Tabelle 13: Befunde des Thoraxröntgen und der sonographischen Untersuchung des Abdomens

Pat.Nr.	Thoraxröntgen	Abdomenultraschall
01	unauffällig	ggr. Splenomegalie, Milzmasse
02	unauffällig	ggr. Hepato- und Splenomegalie, Milzmasse, Prostatahypertrophie mit paraprostatischer Zyste, linker Hoden V.a. infiltrativen Prozess
03	unauffällig	Leber inhomogen, Zyste in rechter Niere, Masse im linken Hoden mit V.a. Tumor, Prostatahypertrophie mit multiplen Zysten
04	unauffällig	Gallenblasensludge, gewebliche Zubildung mit Schallauslöschung, Gallenblasenwand verdickt mit V.a. Mukozelenbildung; altersbedingte Myelolipome in Milz
05	unauffällig	in Milz kleine hypoechogene UV mit V.a. Myelolipom, Regeneratknötchen, Hämatom oder Neoplasie
06	nein	nein
07	unauffällig	nein
08	unauffällig	Kurzultraschall: erweiterte Uterusschlingen

09	unauffällig	Milz inhomogen mit V.a. Regeneratknoten, Entzündung oder Neoplasie; vergrößerte linke Nebenniere mit V.a. Cushing oder Phäochromozytom
10	unauffällig	hypoechogener Bereich im rechten mittleren Leberlappen mit V.a. Entzündung, Neoplasie oder Regeneratknoten
11	unauffällig	in Milz hypoechogene UV mit V.a. Regeneratknoten, beide Nebennieren vergrößert mit V.a. Cushing
12	unauffällig	unauffällig
13	unauffällig	Splenomegalie, mehrere hyperechogene Strukturen mit V.a. Myelolipom, Entzündung oder Neoplasie
14	unauffällig	nein
15	unauffällig	nein
16	unauffällig	nein
17	unauffällig	nein
18	unauffällig	nein
19	unauffällig	unauffällig
20	unauffällig	nein
21	unauffällig	vergrößerte linke Nebenniere, Prostatazysten, UV im rechten Hoden
22	nein	nein
23	unauffällig	in Milz hypoechogene UV mit V.a. Regeneratknoten, Entzündung oder Neoplasie
24	unauffällig	nein
25	nein	nein
26	nein	nein
27	unauffällig	Leber homogen hyperechogen, beide Nebennieren vergrößert
28	unauffällig	unauffällig

3.4. Otoskopie und Ohrzytologie

Bis auf vier Hunde wurde bei allen Patienten der äußere Gehörgang durch ein Otoskop untersucht. Eine vermehrte Ansammlung von Zerumen konnte bei elf Patienten festgestellt werden. Bei sechs dieser Patienten wurde mit ohrreinigenden Medikamenten und bei einem Hund mit einer Ohrspülung therapiert. Bei sechs Hunden wurden schmerzhaft, gerötete oder geschwollene Gehörgänge diagnostiziert. Die zytologische Untersuchung der Ohrabstriche ergab bei drei dieser Patienten eine beidseitige und bei einem Patienten eine einseitige (kontralateral zur Seite der Kopfschiefhaltung) Otitis externa. Bei der bakteriologischen Untersuchung des Ohrabstriches eines der Patienten konnten zwei verschiedene Staphylokokkenspezies nachgewiesen werden. Eine Therapie erfolgte nicht. Die beiden anderen Hunde mit beidseitiger Otitis externa erhielten zusätzlich zum Ohrreiniger eine Mischung aus Natriumchlorid, Hexadreson und

Clotrimazol. Bei dem Patienten mit bakterieller Infektion wurde die Ohrmischung durch Enrofloxacin ergänzt. Das betroffene Ohr des Patienten mit einseitiger Otitis externa wurde mit einer Mischung aus Miconazol, Polymyxin B und Prednisolon behandelt. Die weiterführende Diagnostik mit Kernspintomographie und Computertomographie ergab bei den vier Patienten mit otoskopisch und zytologisch diagnostizierter Otitis externa keinen Hinweis auf eine fortgeleitete Otitis media oder Otitis interna.

Tabelle 14: Durchgeführte Ohruntersuchungen

Pat.Nr.	Otoskopie	Ohrzytologie	Bakteriologische Untersuchung
01	nein	nein	nein
02	links: Gehörgang gerötet und schmerzhaft rechts: Zerumen, nicht vollständig einsehbar	links: negativ rechts: ggr. Malassezien	links: Staph. pseudointermedius rechts: Staph. xylosus
03	unauffällig	nein	nein
04	unauffällig	nein	nein
05	beidseits ggr. Zerumen	nein	nein
06	unauffällig	nein	nein
07	beidseits hgr. Zerumen, Trommelfell nicht einsehbar	beidseits vereinzelt Kokken und Malassezien	nein
08	beidseits hgr. Zerumen, Trommelfell unauffällig	beidseits vereinzelt Kokken	nein
09	rechts: viele Haare im Gehörgang, sonst unauffällig	nein	nein
10	links: ggr. Zerumen rechts: hgr. Zerumen, Trommelfell nicht einsehbar, schmerzhaft, ggr. geschwollen	links: ggr. Stäbchen, vereinzelt Malassezien rechts: ggr. Stäbchen, vereinzelt Kokken	nein
11	unauffällig	nein	nein
12	links: ggr. Zerumen rechts: hgr. Zerumen, Trommelfell nicht einsehbar, Gehörgang ggr. gerötet und geschwollen	links: unauffällig rechts: ggr. Malassezien	nein
13	unauffällig	nein	nein
14	beidseits ggr. Zerumen	nein	nein
15	links: mgr Zerumen, ggr. gerötet rechts: Trommelfell mit Auflagerungen und nicht vollständig einsehbar	unauffällig	nein
16	beidseits ggr. Zerumen	unauffällig	nein

17	links: Gehörgang ggr. gerötet beidseits Zerumenpfropf vor Trommelfell	beidseits vereinzelt Kokken	nein
18	unauffällig	nein	nein
19	unauffällig	nein	nein
20	unauffällig	nein	nein
21	unauffällig	unauffällig	nein
22	unauffällig	nein	nein
23	beidseits gerötet und schmerzhaft, Trommelfell nicht einsehbar	unauffällig	nein
24	nein	nein	nein
25	nein	nein	nein
26	nein	nein	nein
27	unauffällig	nein	nein
28	beidseits mgr. Zerumen, Trommelfell nicht einsehbar	links: vereinzelt Malassezien rechts: vermehrt Malassezien	nein

3.5. Befunde der Untersuchung mit Kernspintomographie oder Computertomographie

Bei 17 der 28 Patienten wurde eine kernspintomographische Untersuchung des Gehirns und von Mittel- und Innenohr durchgeführt. Einen unauffälligen Befund hatten zehn Patienten. Bei sechs Patienten konnten Signalveränderungen im Gehirn und bei einem Hund in der Kaumuskulatur entdeckt werden. Davon wiesen fünf Hunde Mikroblutungen im Großhirn auf. Bei einem Patienten wurde ein raumfordernder N. oculomotorius-assoziiertes Prozess mit Verdacht auf eine Neoplasie in der mittleren Schädelgrube festgestellt. Aufgrund der Lokalisationen dieser Läsionen wurde ein Zusammenhang mit den Symptomen des Vestibularsyndroms weitgehend ausgeschlossen.

3.6. Liquorbefunde

Eine Untersuchung des Liquors konnte bei 13 Hunden mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom durchgeführt werden. Geringgradig erhöhte Laborwerte (Zellzahl, Mikroprotein) wurden bei zwei Hunden festgestellt (siehe Tabelle 15). Ein Patient wies einen dezent erhöhten Proteingehalt auf, ein anderer Patient hatte eine erhöhte Anzahl an Erythrozyten aufgrund einer punktionsbedingten Blutung. Die zytologische Untersuchung war bei diesen beiden Hunden unauffällig. In der Liquorzytologie eines weiteren Hundes war eine

geringgradige Erhöhung der Lymphozyten sichtbar. Bei zwei Hunden wurde bewusst keine Punktion des Liquors durchgeführt. Ein Patient hatte in der Kernspintomographie auffällige Großhirnblutungen sowie zusätzlich eine geringgradig verlängerte Gerinnungszeit und einen erhöhten Blutdruck. Aufgrund des erhöhten Punktionsrisikos wurde daher von einer Liquoruntersuchung abgesehen. Der andere Patient lag während der kernspintomographischen Untersuchung nicht stabil in Narkose. Eine Liquorpunktion wurde daher im Anschluss nicht durchgeführt. Bei weiteren zwei Patienten konnte bei der Punktion kein Liquor gewonnen werden.

Tabelle 15: Befunde der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis (n = 13)

Pat.Nr.	Liquor Zellzahl	Liquor Zytologie
02	unauffällig	unauffällig
03	ggr. erhöhtes Protein (0,39 g/l)*, sonst unauffällig	unauffällig
04	unauffällig	unauffällig
05	erhöhte Erythrozyten (2580 /3 µl)*, sonst unauffällig	unauffällig
06	unauffällig	unauffällig
07	unauffällig	ggr. erhöhte Lymphozyten, sonst unauffällig
08	unauffällig	unauffällig
09	unauffällig	unauffällig
10	unauffällig	unauffällig
12	unauffällig	unauffällig
14	unauffällig	unauffällig
23	unauffällig	unauffällig
27	unauffällig	mgr. mononukleäre Pleozytose

* Referenzbereich: Mikroprotein < 0,3 g/L, Erythrozyten: < 15/3µl

4. Therapie

4.1. Vorbehandlung

Von den 28 Patienten, die in der akuten Phase des Vestibularsyndroms untersucht und behandelt wurden, hatten neun Hunde bereits durch den erstbehandelnden Tierarzt Medikamente erhalten. Fünf der Patienten erhielten Infusionen, davon vier subkutan und zwei intravenös. Zwei Hunde wurden mit Kortisonpräparaten

vorbehandelt und bei drei Hunden wurde eine antibiotische Therapie gestartet. Zur Behandlung der Übelkeit erhielten vier Patienten antiemetische Medikamente. Eine unterstützende Therapie mit Vitamin B-Präparaten wurde vier Hunden verabreicht. Da ein Patient bei Eintreffen des Tierarztes aggressiv reagierte und Schmerzen nicht ausgeschlossen waren, wurde er zum Transport in die Medizinische Kleintierklinik mit Butorphanol behandelt. Ein Hund wurde mit Diazepam behandelt.

Tabelle 16: Vorbehandlung der Hunde mit Verdacht auf idiopathisches (geriatrisches) Vestibularsyndrom durch den praktischen Tierarzt vor Studieneinschluss (Tag 0: erstes Auftreten von vestibulären Symptomen)

Pat.Nr.	Medikamentelle Vorbehandlung
04	an Tag 0: Kombinationspräparat aus Butaphosphan und Vitamin B12, Ringer-Laktat-Infusionslösung s.c.
05	an Tag 0 und 1: Prednisolon und Vitamin B, seit Tag 0: Clindamycin
06	an Tag 0: Prednisolon, NaCl-Infusionslösung s.c., Traumeel, Cactus compositum seit Tag 0: Enrofloxacin an Tag 4: Prednisolon, NaCl-Infusionslösung s.c., Propentofyllin, Maropitant, Metoclopramid
08	an Tag 0: Infusionslösung s.c., Maropitant
12	an Tag 0: Metamizol, Maropitant
16	an Tag 0: Butorphanol
20	an Tag 0: NaCl-Infusionslösung i.v., Diazepam
21	an Tag 0 - Tag 3: Sterofundin-Infusionslösung i.v., Propentofyllin, Maropitant, Vit B
24	seit Tag 0: Amoxicillin/Clavulansäure, Vit B1

4.2. Therapie der vestibulären Symptome

4.2.1. In akuter Phase

Von den 28 Patienten wurden 24 (86 %) Patienten stationär aufgenommen und behandelt, vier Patienten waren nur zur ambulanten Untersuchung vorstellig. Alle 24 Hunde erhielten während ihres stationären Aufenthaltes Infusionstherapie. Die Dauer des Aufenthaltes war abhängig davon, wie schnell eine Besserung der Symptome eintrat und ob für die Besitzer eine Betreuung des Patienten zuhause möglich war. Die mediane Aufenthaltsdauer lag bei drei Tagen (Spannweite: ein bis zehn Tage). Die Therapie mit Propentofyllin wurde bei 25 Patienten (89 %) gestartet bzw. fortgeführt. Zur Behandlung der Übelkeit erhielten 16 Hunde (57 %) das Antiemetikum Maropitant und ein Patient zusätzlich das Antihistaminikum Diphenhydramin. Da ein entzündliches Geschehen zu Beginn der Erkrankung nicht auszuschließen war, wurden zwei Hunde (7 %) antibiotisch behandelt.

Tabelle 17: Stationäre Therapie der Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom

Pat.Nr.	Medikamente	Dauer des stationären Aufenthaltes
01	Infusion, Propentofyllin	3 Tage
02	Infusion, Propentofyllin	4 Tage
03	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	1 Tag
04	Infusion, Maropitant (Tag 0), Diphenhydramin (Tag 1 – Tag 3), Propentofyllin	4 Tage
05	Infusion, Propentofyllin, Clindamycin	3 Tage
06	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	2 Tage
07	Infusion, Propentofyllin	7 Tage
08	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	10 Tage
09	Infusion, Propentofyllin	4 Tage
10	Infusion, Propentofyllin	3 Tage
11	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	2 Tage
12	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	6 Tage
13	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	1 Tag
14	Propentofyllin	nicht stationär
15	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	1 Tag
16	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	10 Tage
17	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	2 Tage
18	Propentofyllin	nicht stationär
19	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	5 Tage
20	Infusion, Propentofyllin	1 Tag
21	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	1 Tag
22	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	4 Tage
23	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	3 Tage
24	Infusion	1 Tag
25	Maropitant	nicht stationär
26	Infusion	nicht stationär
27	Infusion, Propentofyllin, Amoxicillin/Clavulansäure	7 Tage
28	Infusion, Maropitant, Propentofyllin	3 Tage

4.2.2. Langzeittherapie mit Propentofyllin

Eine Therapie mit Propentofyllin wurde bei 25 der 28 Patienten (89 %) begonnen. Bei 20 Hunden (71 %) wurde über die gesamte Zeitdauer von drei bzw. sechs Monaten therapiert. Elf Patienten erhielten täglich über drei Monate und neun Patienten über sechs Monate Propentofyllin. Über einen Zeitraum von fünf Monaten wurde ein weiterer Patient therapiert, der in Woche 21 euthanasiert wurde. Während der Therapiezeit kam es bei drei Hunden zu kurzzeitigen

Unterbrechungen in der Propentofyllingabe. Bei zwei Hunden, die über drei Monate Propentofyllin erhielten, wurde in der anschließenden dreimonatigen propentofyllinfreien Phase erneut Propentofyllin verabreicht. Aufgrund des Studienabbruchs wurden zwei Patienten nur über sechs bzw. 20 Tage therapiert. Bei zwei weiteren Hunden ist die Therapiedauer unbekannt, da hier keine regelmäßigen Kontrolluntersuchungen stattfanden.

Tabelle 18: Langzeittherapie mit Propentofyllin

Pat.Nr.	Therapiebeginn mit Propentofyllin	Dauer der Propentofyllintherapie	Besonderheiten
01	Tag 1	3 Monate	in Woche 6 Dosis für 1 Woche reduziert, dann 1 Woche abgesetzt
02	Tag 0	6 Monate	
03	Tag 1	6 Monate	
04	Tag 0	6 Monate	
05	Tag 4	3 Monate	
06	Tag 4	3 Monate	
07	Tag 1	6 Monate	
08	Tag 1	6 Monate	in Woche 7 für 10 Tage kein Propentofyllin
09	Tag 0	3 Monate	
10	Tag 1	6 Monate	
11	Tag 4	6 Monate	
12	Tag 2	3 Monate	in Woche 20 für 5 Tage Propentofyllin
13	Tag 1	3 Monate	für 5 Tage Propentofyllin abgesetzt (in erster Behandlungswoche)
14	Tag 0	3 Monate	
15	Tag 0	6 Monate	
16	Tag 0	3 Monate	
17	Tag 0	6 Monate	
18	Tag 0	3 Monate	ab Woche 20 wieder Propentofyllin
19	Tag 4		Studienabbruch an Tag 20
20	Tag 1	3 Monate	
21	Tag 0		Studienabbruch an Tag 6
22	Tag 0	3 Monate	
23	Tag 2	5 Monate	Euthanasie in Woche 21
24	kein Propentofyllin		
25	kein Propentofyllin		
26	kein Propentofyllin		
27	Tag 0	unbekannt, mind. 12 Tage	

28	Tag 0	unbekannt, mind. 8 Tage	
----	-------	-------------------------	--

5. Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen

5.1. Vorerkrankungen und deren Behandlung

Ein Großteil der Patienten (21 von 28 Hunden, 75 %) zeigte vorberichtlich bereits andere Erkrankungen und Symptome als das Vestibularsyndrom. Fünf Patienten (18 %) zeigten laut Besitzer jedoch schon im Vorfeld kurzzeitige Phasen mit Kopfschiefhaltung, Nystagmus oder Gleichgewichtsproblemen. Zu den häufigsten Vorerkrankungen zählten bei sieben Patienten orthopädische Probleme in Form von Arthrosen (6/7 Patienten) und steifem Gang (1/7 Patienten). Drei dieser Hunde wurden mit Schmerzmedikamenten behandelt. Von einer bekannten Herzerkrankung und deren dauerhafter Therapie berichteten die Besitzer von vier Hunden. Zwei Patienten zeigten kurze Zeit vor Krankheitsbeginn gastrointestinale Symptome. Ein reduziertes Hörvermögen wurde bei drei Patienten und ein eingeschränktes Sehvermögen bei zwei Patienten beobachtet. Zwei Hunden wurden bereits täglich auf Stoffwechselerkrankungen wie Hypothyreose bzw. Hyperadrenokortizismus behandelt. Von rezidivierenden Ohrentzündungen wurde bei zwei Patienten berichtet. Bei einem Patienten wurde im Vorfeld von einer Zystitis berichtet und ein anderer Hund zeigte Anzeichen einer Urininkontinenz. Ein Patient hatte innerhalb der letzten zwei Jahren vor Krankheitsbeginn drei epileptiforme Anfälle (Hypersalivation, tonisch-klonische Krämpfe, fehlende Ansprechbarkeit von fünf bis zehn Minuten), für die jedoch keine weitere Diagnostik eingeleitet wurde. Ein anderer Patient war zuvor bereits einmal aufgrund eines Bandscheibenvorfalles an der Wirbelsäule operiert worden. An der Körperoberfläche ertastbare und zum Teil schon zytologisch untersuchte Umfangsvermehrungen waren bei vier Patienten bekannt.

Tabelle 19: Vorerkrankungen und deren Therapie

Pat.Nr.	Vorerkrankungen	bisherige Medikamente
01	Arthrose, ggr. Urininkontinenz	keine
02	Arthrose, linkes Auge blind	bei Arthroseschub Meloxicam
03	steifer Gang, eingeschränktes Seh- und Hörvermögen	keine
04	Arthrosen	keine

08	2 Wochen vor Krankheitsbeginn gastrointestinale Probleme	keine
09	UV am Sternum	keine
10	gelegentlich KSH nach rechts, 5 Jahre vor Krankheitsbeginn V.a. Borreliose, 1,5 Jahre vor Krankheitsbeginn Bandscheibenvorfall in LWS mit operativer Therapie, Arthrose, mehrere Lipome	täglich Firocoxib
11	mehrere Lipome, hatte Herzwurmer	keine
12	seit 3 Jahren rezidivierende Ohrprobleme, Arthrose, reduziertes Hörvermögen	3 Monate zuvor Erganzungsfutter mit Mikronährstoffen
14	2 Phasen mit KSH	kurzzeitig Propentofyllin
15	einige Tage vor Krankheitsbeginn gastrointestinale Probleme	keine bekannt
16	seit 2 Jahren rezidivierende Ohrprobleme, 4 Wochen vor Krankheitsbeginn Zystitis	keine bekannt
17	seit 1/2 Jahr gelegentliches Zittern der rechten HGM	keine
18	1 Woche vor Krankheitsbeginn für 20 Minuten mit HGM weggekippt, Herzerkrankung, mehrere UVs an Sternum und hinter Ohr	täglich Benazepril
19	Herzerkrankung	täglich Benazepril, Furosemid, Crataegus, Omega 3 Fettsäuren
20	10 Monate vor Krankheitsbeginn diagnostizierter Hyperadrenokortizismus	täglich Trilostan
21	2-3 Wochen vor Krankheitsbeginn Phase mit KSH und Ataxie	kurzzeitig Propentofyllin
22	in letzten 2 Jahren 3 epileptische Anfälle	keine
23	3 Wochen vor Krankheitsbeginn Phase mit Nystagmus	keine
24	seit 1-2 Jahren eingeschränktes Hörvermögen	keine
25	Herzinsuffizienz, Hypothyreose	täglich Enalapril, Levothyroxin
26	Herzerkrankung	täglich Pimobendan
27	3-4 Wo vor Krankheitsbeginn fraglicher Anfall, Polyurie/Polydipsie	keine
28	Hodentumor, Arthrosen	bei Arthroseschub Schmerzmedikamente (Wirkstoff unbekannt)

5.2. Begleiterkrankungen und deren Behandlung

Während der akuten Krankheitsphase bzw. der nachfolgenden sechsmonatigen Kontrolluntersuchungen wurden bei 18 Patienten (64 %) weitere Erkrankungen diagnostiziert. Bei sechs Hunden (21 %) wurde eine bakterielle Zystitis festgestellt, die bei fünf Hunden antibiotisch behandelt wurde. Der Patient ohne bekannte Behandlung brach die Verlaufsstudie zum Zeitpunkt der diagnostizierten Zystitis ab. Zwei der sechs Hunde zeigten im Laufe der sechs Monate eine bzw. zwei rezidivierende Zystitiden. Dermatologische Probleme konnten bei sieben Patienten

(25 %) festgestellt werden. Bei drei Patienten wurde eine Otitis externa diagnostiziert, die durch eine Mischung aus Kortison, Antimykotikum und bei zwei Hunden auch mit Antibiotikum behandelt wurden. Ein Hund zeigte eine einmalig rezidivierende Otitis externa. Bei zwei Patienten wurde ein Othämatom festgestellt, welches bei einem Patienten operativ und mit Schmerzmedikament/Entzündungshemmer und Antibiotikum behandelt wurde. Zu den anderen dermatologischen Problemen zählten Schleckekezeme bei zwei Hunden, eine entzündliche Umfangsvermehrung an der Hintergliedmaße bei einem Hund, sowie eine entzündlich geschwollene Schwanzdrüse und ein Mastzelltumor in der Kniefalte bei einem Patienten. Die Schleckekezeme und die geschwollene Schwanzdrüse wurden durch reinigende und desinfizierende Medikamente lokal behandelt bzw. erhielten einen Leckschutz. Die entzündliche Umfangsvermehrung wurde unter Lokalanästhesie entfernt und der Patient antibiotisch abgedeckt. Eine Therapie des Mastzelltumors war von den Besitzern nicht gewünscht. Bei vier Hunden wurde eine Herzklappenerkrankung festgestellt, welche jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht behandlungsbedürftig war. Drei Patienten wurden aufgrund einer Hypertension mit blutdrucksenkenden Medikamenten therapiert. Einer dieser Hunde zeigte über mehrere Tage immer wieder Phasen von einseitige Epistaxis. Ein operativer Eingriff wurde bei drei Patienten durchgeführt. Zwei Hunde wurden aufgrund der Befunde des Tumorscreenings (Masse in der Milz, Umfangsvermehrung im Hoden) operiert und bei einem Patienten wurde eine Pyometra und ein Zervixtumor festgestellt und chirurgisch entfernt. Zwei Hunde zeigten kurzzeitigen Husten nach Intubation, welcher mittels Sekretolytikum behandelt wurde. Bei drei Patienten wurde zuhause von einer Urininkontinenz (bei einem Hund zusätzlich auch Kotinkontinenz) berichtet, welche bei einem Hund in Zusammenhang mit einer Zystitis gebracht werden konnte. Eine nächtliche Unruhe wurde bei zwei Patienten beobachtet. Weitere Begleiterkrankungen waren bei drei Hunden Gangprobleme durch Arthrosen und degenerative Veränderungen (Bandscheibenproblematik, Cauda-equina-Syndrom). Eine symptomatische Therapie erfolgte mittels Kombinationspräparaten aus Schmerzmedikament und Entzündungshemmer. Da bei der Kernspintomographie bei zwei Patienten als Nebenbefund Großhirnblutungen festgestellt wurden und ein Lungenwurmbefall als Ursache nicht ausgeschlossen war, erhielten die Hunde eine mehrtägige Entwurmung durch Fenbendazol.

Tabelle 20: Begleiterkrankungen und deren Therapie

Pat.Nr.	Begleiterkrankungen	Therapie
01	an Tag 2 und in Woche 8: Zystitis nächtliche Unruhe, ggr. Harninkontinenz UV in Milz (Einblutung)	ab Tag 2: Amoxicillin/Clavulansäure ab Woche 8: Enrofloxacin an Tag 9: Splenektomie
02	Arthrosen	ab Woche 8: Firocoxib für 30 Tage
03	an Tag 25, in Woche 8 und Woche 15: Zystitis in Woche 8: Othämatom an Tag 21: ggr. Mitralendokardiose, ggr. Aorteninsuffizienz Hoden UV	ab Tag 25: Enrofloxacin für 1 Woche ab Woche 8: Amoxicillin/Clavulansäure für 2 Wochen ab Woche 15: Enrofloxacin für 6 Wochen an Tag 6: Kastration
04	an Tag 2: EMG: Hinweis auf Cauda equina Syndrom an Tag 3: Husten (post Intubation)	an Tag 3: Bromhexin Woche 24: Firocoxib
05	in Woche 10: starke Unruhe und Hecheln	in Woche 10: Schmerzmedikament von HTA
07	an Tag 3: Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz an Tag 14: geschwollene Schwanndrüse an Tag 21: UV in Kniefalte (Mastzelltumor)	ab Tag 21: Chlorhexidin/ Climbazole/Phytosphingosinsalicyl Pads für verdickte Schwanndrüse
08	an Tag 7: Pyometra und Zervixtumor	ab Tag 3: Fenbendazol an Tag 7: Ovariohysterektomie, Hydroxyethylstärke ab Tag 7: Amoxicillin/Clavulansäure, Marbofloxacin, Dalteparin-Natrium für 4 Tage ab Tag 8: Meloxicam
09	ab Tag 0: kurzzeitig Harninkontinenz nur zu Beginn der Erkrankung an Tag 1: Hypertension ab Tag 4: PU/PD mit V.a. Phäochromozytom	an Tag 2 – Tag 4: Amlodipin ab Tag 4: Phenoxybenzamin ab Woche 6: zusätzlich Ramipril ab Woche 7: zusätzlich Amlodipin
10	an Tag 1: ggr. Mitralendokardiose, Fremdkörper (Tütenverschluss) im Magen, Otitis externa beidseits um Tag 21: Zystitis in Woche 8: Kot- und Urininkontinenz	an Tag 1: Gastroskopie mit Entfernung des Fremdkörpers ab Tag 1: Ohrmischung (Natriumchlorid, Hexadreson, Clotrimazol, Enrofloxacin) ab Tag 2: Famotidin in Woche 3: Enrofloxacin, Meloxicam gelegentlich: Firocoxib
11	an Tag 6: Zystitis, Hypertension ggr. Mitralendokardiose	ab Tag 5: Fenbendazol für 5 Tage ab Tag 6: Amlodipin ab Tag 14: Ramipril, Amoxicillin/Clavulansäure für 10 Tage
12	an Tag 1: hgr. Coxarthrose, multiple Bandscheibenprotrusionen, Hypothyreose, einseitige Otitis externa an Tag 7: Zystitis, Ulzera in Maulschleimhaut, Schleckkeczem an linkem Oberschenkel an Tag 28: Otitis externa	ab Tag 1 – 4: Buprenorphin ab Tag 2: Ohrpräparat (Miconazol, Polymyxin B, Prednisolon), Firocoxib, Omeprazol ab Tag 5: Metamizol ab Tag 7: Amoxicillin/Clavulansäure, Sucralfat, Lidocaingel, Clorhexydermgel ab Tag 21: Levothyroxin, Carprofen ab Tag 28: Ohrmischung (Natriumchlorid, Hexadreson, Clotrimazol)

16	Schleckekezem an rechter Hüfte	Leckschutz
17	an Tag 27: UV an rechter HGM auf Kniehöhe (entzündlich)	an Tag 27: Entfernung der UV unter Lokalanästhesie ab Tag 27: Amoxicillin/Clavulansäure für 5 Tage
19	an Tag 2: Hypertension ab Tag 7: mehrmals täglich einseitige Epistaxis	ab Tag 15 – Tag 18: Diltiazem ab Tag 19: Amlodipin
21	an Tag 5: Zystitis	keine bekannt
24	an Tag 3: AV-Block 1. Grades, ggr. Trikuspidalklappeninsuffizienz, V.a. Pseudohypertrophie li Ventrikel	keine
27	Tag 6: Zahnsanierung	ab Tag 7: Meloxicam für 4 Tage
28	Tag 1: Othämatom an Tag 2: Husten post Intubation an Tag 8: Otitis externa beidseits	an Tag 1: Othämatom-OP, Carprofen ab Tag 2 und 3: Meloxicam, Trimethoprim/Sulfadiazin für 9 Tage, Bromhexin für 6 Tage ab Tag 8: Ohrmischung (Natriumchlorid, Hexadreson, Clotrimazol)

6. Rezidive

Ein erneutes Auftreten von vestibulären Symptomen konnte bei zehn der Patienten festgestellt werden. Die gleiche Lokalisation wie bei der ersten Phase der Erkrankung zeigten fünf Hunde. Zwei Patienten hatten Symptome eines peripheren Vestibularsyndroms zur kontralateralen Seite und weitere zwei Patienten zeigten Symptome eines zentralen Vestibularsyndroms. Ein Patientenbesitzer berichtete von zwei wiederkehrenden vestibulären Phasen, die Lokalisation und der Zeitpunkt war jedoch nicht mehr bekannt. Zwei dieser Hunde wurden nicht vollständig durch das vestibuläre Score evaluiert, da ein Patient vor der Kontrolle in Woche 24 euthanasiert wurde und bei einem Patienten kein vestibuläres Score erstellt wurde. Sieben der anfangs 28 Hunde konnten nicht über lange Zeit reevaluiert werden, wobei bei zwei dieser Patienten innerhalb des ersten Jahres das Auftreten eines Rezidives bekannt wurde.

Tabelle 21: Anzahl der Rezidive

Pat. Nr.	Datum Krankheitsbeginn	Datum Rezidiv	Besonderheiten
3	18.11.2010	21.08.2011	gleiche Symptome
5	27.11.2010	09.09.2011	V.a. ZVS
7	14.06.2011	01.02.2012	gleiche Symptome
9	15.09.2011	Frühjahr 2013	gleiche Symptome

11	29.12.2011	07.02.2013	Symptome kontralateral
13	01.04.2012	12.12.2013	Symptome kontralateral
15	20.12.2012	11.09.2015	gleiche Symptome
22	25.01.2014	05.04.2014	gleiche Symptome
23	15.03.2014	02.08.2014	V.a. ZVS
28	06.12.2010	2 Rezidive (Datum unbekannt)	

Innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der vestibulären Symptome trat bei fünf Patienten ein Rezidiv auf, bei zwei dieser Patienten noch während der sechsmonatigen Kontrollzeit. Bei drei Hunden wurden innerhalb von 24 Monaten erneut vestibuläre Symptome festgestellt. Eine Zeitspanne von fast drei Jahren bis zum Auftreten des Rezidivs zeigte ein Hund. Die mediane Zeitspanne bis zum Rezidiv betrug neun Monate.

Tabelle 22: Zeitdauer bis Rezidiv

Pat. Nr.	Datum Krankheitsbeginn	Datum Rezidiv	Dauer bis Rezidiv	Tage bis Rezidiv
22	25.01.2014	05.04.2014	2 Monate 11 Tage	70
23	15.03.2014	02.08.2014	4 Monate 18 Tage	140
7	14.06.2011	01.02.2012	7 Monate 18 Tage	232
3	18.11.2010	21.08.2011	9 Monate 3 Tage	276
5	27.11.2010	09.09.2011	9 Monate 13 Tage	286
11	29.12.2011	07.02.2013	13 Monate 9 Tage	406
9	15.09.2011	Frühjahr 2013	ca. 17 Monate	519
13	01.04.2012	12.12.2013	20 Monate 11 Tage	620
15	20.12.2012	11.09.2015	32 Monate 22 Tage	995
28	06.12.2010	2 Rezidive (Datum unbekannt)		

Insgesamt erlitten zehn der 28 Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom ein Rezidiv. Da die einzelnen Patienten unterschiedlich lange reevaluiert wurden (von fünf Tagen bis fast 4 Jahren), wurde der mediane Zeitraum bis zum Auftreten eines Rezidivs bestimmt. Dieser lag bei 286 Tagen. Von den neun Hunden, die nicht über die gesamten 286 Tage evaluiert wurden, zeigten zwei Hunde innerhalb dieser Zeit ein Rezidiv und drei Hunde wurden euthanasiert. Zur Errechnung der Rezidivrate wurden somit 24 Patienten herangezogen. Die Rezidivrate betrug demnach 42 % (95 % Konfidenzintervall 22 % - 63 %).

Um die jährliche Rezidivrate zu erfassen, wurde eine rezidivfreie Überlebenskurve nach Kaplan-Meier erstellt (Abbildung 10). Diese besagt, dass ein Jahr nach Krankheitsbeginn eine Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivfreiheit von 78 % besteht. Somit besteht die Wahrscheinlichkeit von 22 %, dass sich innerhalb eines Jahres ein Rezidiv entwickelt. Zwei Jahre nach Krankheitsbeginn betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Rezidivfreiheit 40 %. Somit bestand eine Wahrscheinlichkeit von 60 %, dass sich innerhalb von zwei Jahren nach Beginn des Vestibularsyndroms ein Rezidiv entwickelte. Berücksichtigt wurden auch die Patienten, die nicht weiter evaluiert werden konnten (zensiert). Mithilfe dieser Kurve lässt sich zu dem veranschaulichen, wann Rezidive eingetreten sind.

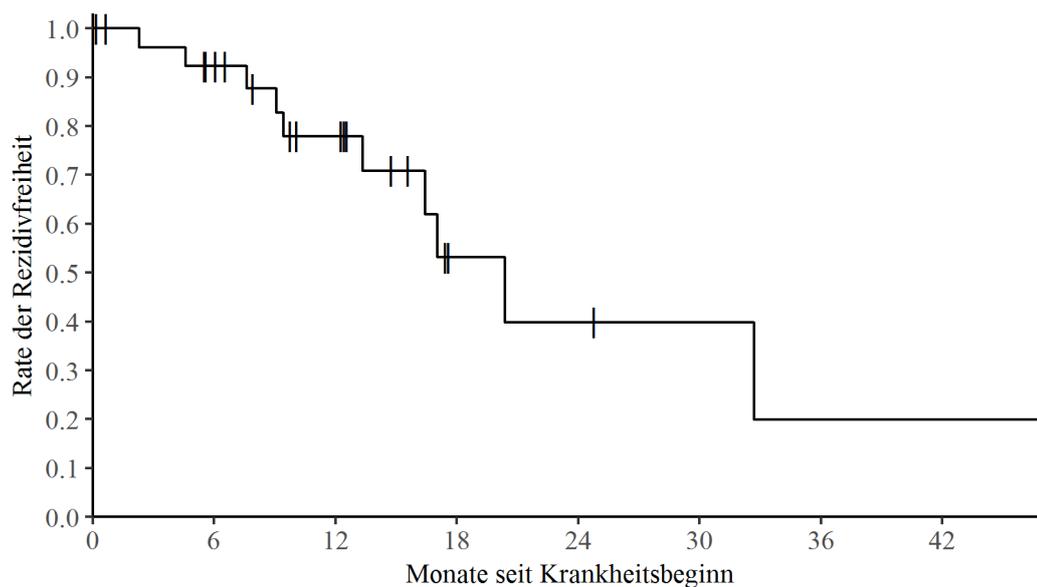


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben: Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben bei Hunden mit idiopathischem (geriatrischem) Vestibularsyndrom. Tag 0: Erstmaliges Auftreten des Vestibularsyndroms. Zensierte Fälle: Euthanasie, vorzeitiger Studienabbruch oder Kontakt abgebrochen vor Eintritt eines Rezidivs

Beim Vergleich der Rezidivraten der beiden Therapiegruppen (drei und sechs Monate Propentofyllin) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,67$). Die Rezidivrate der Hunde, die über drei Monate mit Propentofyllin therapiert wurden, lag bei 36 % (95 % Konfidenzintervall 12 % - 68 %). Die Rezidivrate der Hunde, die über sechs Monate mit Propentofyllin therapiert wurden, lag bei 50 % (95 % Konfidenzintervall 24 % - 76 %).

In Abbildung 11 wurde das Eintreten der Rezidive bei beiden Therapiegruppen durch Kaplan-Meier-Kurven gegenübergestellt. Zensiert wurden dabei alle Hunde mit vorzeitigem Studienabbruch oder Euthanasie bevor ein Rezidiv eintrat. Die beiden Therapiegruppen unterschieden sich nicht in der Zeitspanne von Krankheitsbeginn bis zum Eintreten eines Rezidivs ($p = 0,68$).

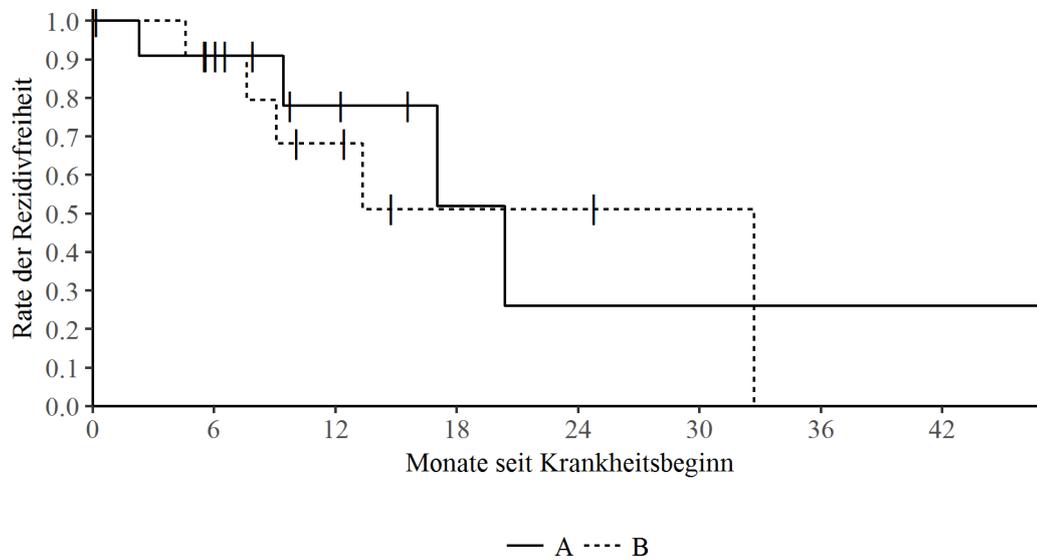


Abbildung 11: Darstellung des Rezidiveintritts der beiden Therapiegruppen 3 und 6 Monate Propentofyllin. A: 3 Monate Propentofyllin ($n = 12$); B: 6 Monate Propentofyllin ($n = 11$). Zensierte Fälle: Euthanasie, vorzeitiger Studienabbruch oder Kontakt abgebrochen vor Eintritt eines Rezidivs

Verschiede Einflussgrößen wie das Alter, das Gewicht und das Geschlecht der Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom wurden auf einen Zusammenhang mit der Rezidivrate getestet. Ebenso wurde untersucht, ob eine Hypertension oder die Verabreichung von Kortison oder Maropitant Einfluss auf die Rezidivrate hat. Bei keinem dieser Faktoren war ein signifikanter Zusammenhang erkennbar.

7. Pathologische Befunde

Bei sechs der Patienten wurde eine pathologische Untersuchung durchgeführt, wobei ein Patient innerhalb der sechsmonatigen Verlaufsstudie euthanasiert wurde. Die Symptome, weswegen eine Euthanasie durchgeführt wurde, waren starke orthopädische Probleme, epileptische Anfälle mit hochgradiger

Bewusstseinsveränderung, Lähmung der Hintergliedmaßen mit Verlust der Tiefensensibilität und gastrointestinale Symptome mit reduziertem Allgemeinbefinden und Leberveränderungen. Ein Patient zeigte zum Zeitpunkt der Euthanasie erneut vestibuläre Symptome, welche jedoch auf ein zentrales Vestibularsyndrom hindeuteten. Ein anderer Patient wurde bereits vom Haustierarzt euthanasiert und von den Besitzern zur pathologischen Untersuchung in die Medizinische Kleintierklinik gebracht.

In Tabelle 23 wird der zeitliche Abstand von dem Beginn der Erkrankung, einem möglichen Rezidiv bis zum Zeitpunkt der Euthanasie veranschaulicht.

Tabelle 23: Zeitpunkt und Gründe für Euthanasie bei Patienten mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom

Pat. Nr.	Datum Krankheitsbeginn	Datum Rezidiv	Datum Euthanasie	Symptome
6	10.06.2011	kein Rezidiv	26.09.2012	Erbrechen, Anorexie, Apathie, Gewichtsverlust
7	14.06.2011	01.02.2012	21.08.2012	unklar, Euthanasie bei HTA
10	16.10.2011	kein Rezidiv	28.10.2012	epileptische Anfälle, Opisthotonus, Anisokorie
12	19.12.2011	kein Rezidiv	20.06.2012	hgr. Schmerzen beim Laufen/Hinlegen, Coxarthrose, Cubarthrose, multiple BSV
16	23.12.2012	kein Rezidiv	21.08.2013	Paraplegie, fehlender Urinabsatz
23	15.03.2014	02.08.2014	03.08.2014	nicht geh- und stehfähig, vertikaler Nystagmus, Apathie

Bei fünf der sechs Patienten wurde zusätzlich eine neuropathologische Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung des Gehirns war bei vier Hunden auffällig. Die histologische Gehirnuntersuchung des Patienten (Pat. Nr. 7), der bereits beim Haustierarzt euthanasiert wurde, ergab eine Entzündung im Hirnstammbereich mit Hinweisen auf ein infektiöses Geschehen. Eine weiterführende virologische Untersuchung auf Staupe und immunhistochemische Untersuchung auf Tollwut verlief negativ. Das Gehirn eines anderen Patienten (Pat. Nr. 10) wies eine geringgradige multifokale Degeneration auf, wie sie oft bei älteren Hunden und auch in Verbindung mit einem Vestibularsyndrom gefunden wird. Ebenso konnten bei einem weiteren Patienten (Pat. Nr. 16) degenerative Veränderungen, unter anderem in den Vestibularkerngebieten und dem N. vestibularis, festgestellt werden. Die pathologische Untersuchung des Patienten, bei

dem zu Beginn der Erkrankung auf der Basis der MRT Befunde der Verdacht auf einen Gehirntumor in der mittleren Schädelgrube bestand (Pat. Nr. 23), ergab ein Meningiom. Bei einem Hund (Pat. Nr. 6) verlief die Untersuchung des Gehirns unauffällig.

Tabelle 24: Pathologische Befunde (Untersuchung am Institut für Tierpathologie, LMU München)

Pat. Nr.	Pathologische Befunde
6	Hepatozelluläres Karzinom, Chemodektom an Aorta, bds. Schrumpfnieren mit lymphoplasmazellulären Infiltraten und multifokaler Fibrose
7	Generalisiertes malignes Lymphom mit lymphoblastischer Infiltration der Mesenterial-, Abdominal-, Thorakal-, Zervikal- und Mandibularlymphknoten sowie Tonsillen, Milz und Sternalmark, lymphoplasmazelluläre Infiltration in beide Nieren und Leber Gehirn: Meningoenzephalitis, neuroaxonale Dystrophie im Hirnstamm (multifokale lymphoplasmazelluläre Infiltrate in Meningen und Mesencephalon)
10	mgr. Mitralendokardiose, chronische Glomerulonephritis mit hgr. Fibrose, ggr. multifokale bilateral asymmetrische Degeneration des Gehirns
12	Chronisch interstitielle Nephritis mit interstitieller Fibrose und Tubulusverkalkung, Hyperplasie der Nebenschilddrüse, Mitralendokardiose
16	Leydigzelltumor des rechten Hodens, Prostatahyperplasie, Endokardiose und ggr. fokale Epikarditis, Gehirn: bilateral asymmetrische vakuoläre Degeneration
23	Mitralklappenfibrose, Lungenosteome, eitrig granulomatöse Steatitis im Netz Gehirn: Meningiom kaudoverntal des Chiasma opticum

8. Überlebenszeit

Bei 15 Patienten ist bekannt, dass sie im Laufe des Beobachtungszeitraumes euthanasiert wurden. Anhand dieser 15 Patienten wurde die mediane sowie die durchschnittliche Zeitspanne vom Krankheitsbeginn bis zur Euthanasie berechnet. Die mediane Zeit bis zur Euthanasie betrug 434 Tage (14,3 Monate) und die durchschnittliche Zeit 448 Tage (14,7 Monate).

Exakter stellt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abbildung 12 in Kaplan-Meier-Kurven dar. Hier betrug die Wahrscheinlichkeit das erste Jahr zu überleben 80 %, das zweite Jahr zu überleben 42 % und das dritte Jahr nach dem Auftreten des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms zu überleben 20 %.

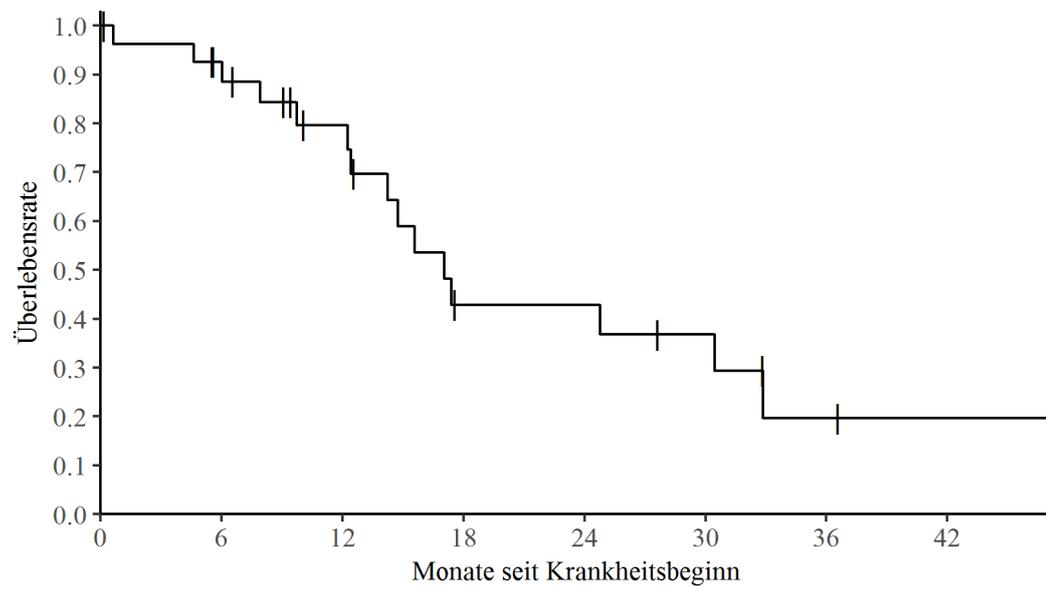


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit der Hunde mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom nach erstmaligem Auftreten des Vestibularsyndroms (Tag 0). Zensierte Daten: Patienten, bei denen der Kontakt zum Besitzer abbrach

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde der Krankheitsverlauf des geriatrischen Vestibularsyndroms beim Hund evaluiert. Hierzu wurden der Gesundheitszustand und der neurologische Status zu Beginn der Erkrankung ausführlich abgeklärt und der Verlauf der neurologischen Symptome in den darauffolgenden sechs Monaten detailliert dokumentiert.

1. Studienaufbau und Patientenauswahl

Bei dieser prospektiven Studie wurden Hunde mit akuten vestibulären Symptomen klinisch und neurologisch abgeklärt und bei Verdacht auf ein geriatrisches Vestibularsyndrom der weitere Krankheitsverlauf evaluiert. Zur Rekrutierung der Hunde wurden Tierärzte in der näheren Region per Email und Verteilung von Informationsflyern von der Studie in Kenntnis gesetzt. Zusätzlich wurde auf der Homepage der Medizinischen Kleintierklinik München über die Studie informiert.

Wie in anderen Studien zum geriatrischen Vestibularsyndrom wurde die Altersgrenze der teilnehmenden Hunde, die akut neurologische Symptome eines peripheren Vestibularsyndroms zeigten, ab einem Alter von acht Jahren gelegt. In vorliegender Studie lag das Alter (Median) der teilnehmenden Hunde bei 13 Jahren. In verschiedenen Studien zum geriatrischen Hund wurde die Altersgrenze bei älter als sieben (Joubert, 2009), acht (Schütt et al., 2015) oder neun Jahren (Davies, 2012) gelegt. Hinweise in der neurologischen Untersuchung oder der weiterführenden Diagnostik, die auf ein zentrales Vestibularsyndrom oder eine Entzündung im Mittel-/Innenohr hindeuteten, führten zum Ausschluss an der Studie. Ebenso Patienten, die mit potentiell ototoxischen Medikamenten wie Aminoglykosiden behandelt wurden, da diese zu einer Degeneration der Rezeptoren im Vestibulum und somit zu vestibulären Symptomen führen können (De Lahunta & Glass, 2009).

Zum Zeitpunkt der neurologischen Untersuchung erfüllten 30 Patienten diese Einschlusskriterien. Zwei Patienten wurden nach der bildgebenden Diagnostik von der Studie ausgeschlossen, da im MRT Läsionen erkennbar waren, die für die vestibulären Symptome ursächlich sein konnten. Bei einem dieser Patienten

bestand der Verdacht auf einen Hirnstamminfarkt, bei dem anderen Patienten auf einen Hirnstammtumor. Somit konnten 28 Hunde in die Studie aufgenommen werden. Ein Patient lag mit sechs Jahren unter der Altersgrenze, wurde jedoch trotzdem in die Verlaufsstudie mit aufgenommen, da bei diesem Patienten eine sehr ausführliche Diagnostik mit MRT und Liquordiagnostik durchgeführt und keine Ursache für die Symptome gefunden wurde. Die somit gestellte Diagnose eines idiopathischen Vestibularsyndroms fällt in die gleiche Gruppe gutartiger idiopathischer peripherer Vestibularerkrankungen des Hundes wie das geriatrische Vestibularsyndrom (DE LAHUNTA & GLASS, 2009). Bei neun Studienpatienten konnte keine bildgebende Diagnostik mit CT oder MRT durchgeführt werden. Ein zentrales Geschehen als Ursache der Symptome ist somit bei diesen Patienten nicht sicher ausgeschlossen. In einer Studie zur Evaluierung der neurologischen Symptome des zentralen im Vergleich zum peripheren Vestibularsyndroms beim Hund wurde nur bei fünf von 20 Patienten, mit Verdacht auf ein peripheres Vestibularsyndrom, weiterführende Diagnostik mit CT, MRT oder pathologischer Untersuchung durchgeführt (TROXEL et al., 2005). Die Diagnose wurde ebenso wie bei vorliegender Studie anhand der neurologischen Symptome und durch weiterführende Diagnostik wie otoskopische Untersuchung, Schilddrüsenhormone und dem Krankheitsverlauf gestellt. Betrachtet man die Gruppe der Studienpatienten mit bildgebender Diagnostik (n = 21) wurden nur bei zwei Patienten (10 %) Läsionen gefunden, die vermutlich mit den vestibulären Symptomen in Verbindung standen. Somit scheint die Klassifikation als geriatrisches Vestibularsyndrom auf Basis der neurologischen Untersuchung wie von uns durchgeführt gerechtfertigt.

2. Krankheitsverlauf und neurologische Symptome

Der Krankheitsbeginn des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms wird in der Literatur durch ein akutes Auftreten von neurologischen Symptomen wie Ataxie, Kopfschiefhaltung und spontanem Nystagmus beschrieben (KENT et al., 2010; LOWRIE, 2012; THOMAS, 2000). Die Symptome bessern sich innerhalb weniger Tage und verschwinden in der Regel nach ein bis drei Wochen (DE LAHUNTA & GLASS, 2009; KENT et al., 2010; THOMAS, 2000).

Die Patienten mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom aus

vorliegender Studie zeigten einen vergleichbaren Krankheitsverlauf. Alle 28 Hunde wurden mit akuten neurologischen Symptomen vorgestellt (Median des vestibulären Scores von Tag 0: 9, Tag 1: 8) und besserten sich innerhalb der ersten Woche deutlich (Median von Tag 7: 4). Nach drei Wochen konnte nur noch ein Score von 2 verzeichnet werden. Der spontane oder positionelle Nystagmus war das Symptom, welches am schnellsten vollständig verschwand, gefolgt von der Besserung des Ganges. Dies wird auch in anderen Studien beschrieben (KENT et al., 2010; LOWRIE, 2012). Bis auf einen Hund zeigten alle Hunde aus vorliegender Studie mit idiopathischem (geriatrischen) Vestibularsyndrom einen pathologischen Nystagmus. Nach einer Woche waren 55 % der Patienten und nach vier Wochen alle Patienten nystagmusfrei. Ein normaler Gang ohne Ataxie konnte nach einer Woche bei 18 % und nach vier Wochen bei 32 % verzeichnet werden. Eine auffällige Beobachtung war jedoch, dass 38 % der Patienten nach 24 Wochen weiterhin einen geringgradig ataktischen Gang zeigten. Hierüber wird in der Literatur kaum berichtet. Die Kopfschiefhaltung war das Symptom, welches am häufigsten zurückblieb. Ebenso wird es auch in anderen Studien beschrieben (KENT et al., 2010; LOWRIE, 2012). In Woche 24 zeigten noch 62 % eine Kopfschiefhaltung.

Neben dem Krankheitsverlauf wurde auch die Ausprägung der neurologischen Symptome genau evaluiert. Besonders im Hinblick auf die Differenzierung zwischen zentralem und peripheren Vestibularsyndrom war eine ausführliche neurologische Untersuchung angezeigt. Die Richtung des Nystagmus des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms ist in der Regel horizontal oder rotatorisch (KENT et al., 2010; THOMAS, 2000). Ein vertikaler Nystagmus spricht für ein zentrales Geschehen (STRAIN, 2010, TROXEL et al., 2005, THOMAS, 2000). In einer Studie zur Untersuchung der neurologischen Symptome bei zentralem und peripheren Vestibularsyndrom des Hundes konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (zentral und peripher) bezüglich des Auftretens eines vertikalen Nystagmus festgestellt werden (TROXEL et al., 2005). Auffällig war jedoch, dass es sich bei dem vertikalen Nystagmus von Hunden, bei denen in der Bildgebung kein Hinweis auf ein zentrales Vestibularsyndrom vorlag, hauptsächlich um einen positionellen Nystagmus handelte (TROXEL et al., 2005). In vorliegender Studie konnte bei vier Patienten ein rotatorischer Nystagmus mit vertikaler Komponente beobachtet werden. Nur ein Hund zeigte einen rein

vertikalen Nystagmus. Ebenso wie in der Studie von Troxel et al. handelte es sich hierbei um einen positionellen Nystagmus.

Neben den klassischen vestibulären Symptomen mit Kopfschiefhaltung, Nystagmus und Ataxie wurde bei 54 % der Hunde aus vorliegender Studie ein vestibulärer Strabismus festgestellt. In einer anderen Studie konnte bei 33 % ein vestibulärer Strabismus vermerkt werden (TROXEL et al., 2005). Übelkeit und Erbrechen zählen zu weiteren Symptomen eines akuten Vestibularsyndroms (KRAELING, 2014, ROSSMEISL, 2010; THOMAS, 2000). In vorliegender Studie zeigten 36 % der Patienten Übelkeit mit Erbrechen. Haltungs- und Stellreaktionsdefizite sprechen nicht für ein peripheres Vestibularsyndrom und deuten auf ein zentrales Geschehen hin (KENT et al., 2010; THOMAS, 2000; TROXEL et al., 2005). Insgesamt konnten bei 46 % der Hunde aus vorliegender Studie propriozeptive Defizite an den Hintergliedmaßen festgestellt werden. Weitere Hinweise auf ein zentrales Vestibularsyndrom konnten jedoch nicht gefunden werden.

Anhand der vorliegenden Studie konnte eine detaillierte Aussage über die Dauer, den Krankheitsverlauf und die Symptome des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms getroffen werden. Besonders für die Patientenbesitzer ist diese Information bedeutend, um sich auf die Länge der Erholungsphase einstellen zu können.

3. Vestibuläres Score

In der Veterinärmedizin werden Scoresysteme zur objektiven Beurteilung der Schwere der Erkrankung deren Klassifikation zunehmend eingesetzt. Bei dem Krankheitsscore eines Patienten wird eine Zahl vergeben, die sich aus unterschiedlichen Schweregraden verschiedener Merkmale zusammensetzt. Dabei sollten die Scores über validierte Eigenschaften wie die Genauigkeit der Prognose, die Übertragbarkeit auf die Patientenpopulation und eine einfache Anwendung verfügen (HAYES et al., 2010). In vorliegender Studie wurde das vestibuläre Score zur Dokumentation der neurologischen Symptome des geriatrischen Vestibularsyndroms während der akuten Krankheitsphase und in den darauffolgenden sechs Monaten vergeben. Anhand des Scores konnten der

Schweregrad der Symptome, die Zeitdauer, bis es zur Besserung der Symptome kam, oder aber auch ein mögliches Rezidiv der vestibulären Symptome erfasst werden. Das Score konnte bei 21 Patienten über die gesamten sechs Monate erstellt werden. Ein Patient konnte über 5 Monate evaluiert werden. In der akuten Phase wurde das Score bei 26 Patienten begonnen. Das vestibuläre Score wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum erstellt. Somit konnten die Veränderungen des Ganges, des Nystagmus und der Kopfschiefhaltung erfasst werden. Für die maximale Ausprägung der vestibulären Symptome konnten die Patienten insgesamt bis zu 12 Punkte erhalten. Die größte Gewichtung des Scores lag auf der Ataxie, da dies besonders für die Lebensqualität des Patienten und auch für den Besitzer ausschlaggebend ist. Das Score (Median) zeigte im Krankheitsverlauf eine stetige Besserung an, da die Scorewerte kontinuierlich sanken. Nach einer Woche fiel das vestibuläre Score (Median) mit einem Ausgangswert von 9 (Tag 0) um die Hälfte (56 %) ab auf einen Wert von 4 (Tag 7) und nach zwei Wochen um 80 % auf einen Wert von 2 (Tag 14). In Woche 12 konnte nur noch ein Scorewert (Median) von 1 und in Woche 24 von 0,5 verzeichnet werden. Hierbei zeigt sich, dass dieses vestibuläre Score eine gute Möglichkeit ist, um den Verlauf einer vestibulären Erkrankung beim Hund darzustellen. Auch die plötzliche Scoreerhöhung eines Patienten um einen Wert von 7 in Woche 12 zeigt, dass ein Rezidiv des Vestibularsyndroms vorlag. Daher eignet sich dieses Score auch zur Erfassung von Rezidiven. Eine Einschränkung in der Anwendung des Scores in der vorliegenden Studie war jedoch, dass die Bewertungen an den unterschiedlichen Tagen von verschiedenen Personen erfolgten. Bei den Kontrollen in der Klinik wurde der Patient von verschiedenen Tierärzten unterschiedlicher Qualifikationen untersucht. Manche Scores wurden auch telefonisch von den Besitzern erfragt. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass es sich bei dem vestibulären Score nicht um ein validiertes Score handelte. In Folgestudien könnte daher eine Validierung des Scores unter Berücksichtigung der Bewertung von verschiedenen Personen durchgeführt werden.

Ein ähnliches Score wurde bereits zur Evaluierung des therapeutischen Erfolgs bei der Behandlung der Enzephalitozoonose des Kaninchens genutzt (SIEG et al., 2012). In dieser Studie konnten bei maximaler Ausprägung der vestibulären Symptome 18 Scorepunkte erreicht werden. Die Gewichtung der Kopfschiefhaltung, des Nystagmus und des Ganges war jedoch mit jeweils bis zu

sechs Punkten gleich stark. Zusätzlich gab es bei dieser Studie ein weiteres Score für die Ausprägung der Parese bei Läsionen des Rückenmarks mit ebenso bis zu 18 Punkten. Anhand der Scorewerte von Tag 0 und Tag 10 konnte dann der Therapieerfolg der verschiedenen Medikamente evaluiert werden. Auch in anderen Bereichen der Veterinärmedizin haben sich Scoresysteme bewährt. In der Dermatologie wurde das CADESI-03 Score entwickelt, um das Ausmaß und die Schwere der Atopischen Dermatitis bei Hunden einzustufen. Dieses Score wurde anhand anderer, in der Human- und Tiermedizin verwendeter, Scores der Atopischer Dermatitis von der International Task Force on Canine Atopic Dermatitis im Jahr 2006 erstellt und an verschiedenen Punkten erweitert. (OLIVRY et al., 2008). In diesem Score wird die Schwere von vier verschiedenen Symptomen (Erythem, Lichenifikation, Exkoration, selbstinduzierter Alopezie) mit 0 (keine) bis 5 (schwer) an 62 verschiedenen Lokalisationen bewertet. Insgesamt kann ein maximales Score von 1240 Punkten erreicht werden. In einer Studie mit 38 Hunden wurde das CADESI-03 Score validiert und konnte sich in verschiedenen Punkten wie Inhalt, Aufbau, Zuverlässigkeit von Inter- und Intra-Observer und der Sensitivität gegenüber Veränderungen bewähren (OLIVRY et al., 2007). Ein weiteres Score, welches in seiner ursprünglichen Form in der Humanmedizin bei Kopftraumapatienten eingesetzt wird, ist das modifizierte Glasgow Coma Scale. Bei diesem Score wird der neurologische Status von Hunden mit akutem Kopftrauma in drei Kategorien eingeteilt, wobei hier ein hohes Score für weniger stark ausgeprägte neurologische Symptome und somit für eine bessere Prognose steht (PLATT et al., 2001). Anhand einer retrospektiven Studie mit 38 Hunden wurde gezeigt, dass zwischen dem MGCS Score und der Überlebenszeit ein starker Zusammenhang besteht (SHARMA & HOLOWAYCHUK, 2015). In einer anderen retrospektiven Studie wurden drei Scoresysteme, darunter MGSC, anhand 72 Hunden bezüglich der Prognose nach Kopftraumata verglichen. Alle drei Scores hatten eine gute Aussagekraft in Hinblick auf die Sterblichkeit der Hunde, wobei das MGSC den besten prädiktiven Wert hatte (SHARMA & HOLOWAYCHUK, 2015).

In der Humanmedizin hat sich im Bereich der Gleichgewichtsstörungen das Vertigo Symptom Scale (VSS) bewährt, um die Schwere der Symptome einzustufen und den Therapieerfolg zu evaluieren (KONDO et al., 2015). Das Besondere an diesem Score ist, dass es aus zwei Subscales besteht. Das eine Subscale beinhaltet rein die

vestibulären Symptome, wohingegen das andere Subscale allgemeine Symptome wie Angstzustände und autonome Symptome berücksichtigt (GLOOR-JUZI et al., 2012). Gleichgewichtsstörungen gehen beim Menschen häufig mit psychisch-physiologischen Symptomen einher, welche einen großen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten haben. Um die Schwere der Erkrankung richtig einzustufen, ist die Beurteilung des psychisch-physiologischen Status somit von grundlegender Bedeutung (KONDO et al., 2015). Ein vergleichbares Score ist in der Tiermedizin kaum möglich. Das VSS besteht aus 34 Fragen, die anhand von Befragungen von Patienten entwickelt wurden (KONDO et al., 2015) und mit einer Gewichtung von 0 (nie) bis 4 (sehr oft) bewertet werden können. Somit kann eine maximale Scorehöhe von 136 (sehr schwerer Schwindel) erreicht werden (GLOOR-JUZI et al., 2012). Im Jahre 2012 wurde das VSS von Gloor-Juzi et al. ins Deutsche übersetzt und validiert. Auch in anderen Bereichen der Humanmedizin haben sich Scoresysteme bewährt. In der Kardiologie wird das SYNTAX Score zur Beurteilung der Komplexität und Extensität von Erkrankungen der Koronararterie eingesetzt (CERIT, 2016). Das ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) findet in der Onkologie Anwendung, um die Symptome von Krebspatienten zu evaluieren (KWON et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Scoresysteme, in Kombination mit der klinischen Untersuchung, eine gute Hilfe sein können, um den Krankheitszustand des Patienten objektiv zu beurteilen. Gründe hierfür sind, dass die einzelnen zu beurteilenden Merkmale aus gesammelten Daten bestehen und somit auch für Personen mit weniger Erfahrung oder Fachwissen von Nutzen sein können. Dies wiederum kann zur Reduktion von Fehlern beitragen, besonders in Hinblick auf die Prognose. Zudem kann ein Score bei der Erstellung von Protokollen zur Therapieauswahl und Behandlung eines Patienten helfen und weitere Daten für Forschungsarbeiten liefern (HAYES et al., 2010).

4. Therapie mit Propentofyllin

Seit längerem wird Propentofyllin in tierärztlichen Praxen neben der Infusionstherapie zur symptomatischen Behandlung des geriatrischen

Vestibularsyndroms eingesetzt. Ursächlich hierfür ist die Hypothese, dass es sich bei dem idiopathischen Vestibularsyndrom um eine Durchblutungsstörung im Bereich des Innenohres handeln könnte. Die Rezeptoren im peripheren Gleichgewichtsorgan benötigen eine gut regulierte Durchblutung, um den Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen und Abfallprodukten zu gewährleisten. Ein wesentlicher kausaler Aspekt in der Pathophysiologie vestibulärer Erkrankungen ist, dass eine Durchblutungsstörung im Bereich des Vestibulums zu verschiedenen pathologischen Veränderungen und damit zu vestibulären Symptomen wie Schwindel, Übelkeit oder Morbus Menière führen kann (DOERR et al., 1998). Propentofyllin soll durch seine durchblutungsfördernde Eigenschaft im Gehirn und in der Peripherie (KAPL & RUDOLPHI, 1998) einer möglichen Mikrozirkulationsstörung entgegenwirken. Das Xanthinderivat Propentofyllin besitzt zudem neuroprotektive, antioxidative und antientzündliche Eigenschaften und gilt als potentiell unterstützendes Medikament zur Behandlung von Alzheimer, Schizophrenie und Multipler Sklerose (MARTINS-JUNIOR et al., 2016; BONDAN et al., 2014). Die klinische Wirksamkeit bei degenerativer vaskulärer Demenz wurde festgestellt (MARTINS-JUNIOR et al., 2016; BONDAN et al., 2014). Propentofyllin hemmt den Adenosintransport in die Zelle und erhöht dadurch den extrazellulären Adenosinspiegel. Dies ist besonders bei einer zerebralen ischämischen Hypoxie vom Vorteil, da es die Freisetzung von Glutamat hemmt, welches durch exzitotoxische Mechanismen zu neuronalem Zelltod führen kann. Außerdem bewirkt Adenosin eine Vasodilatation, hemmt die Thrombozytenaggregation und fördert die Freisetzung des Nerve Growth Factor (XIA et al., 2004). Dieser Effekt konnte experimentell an sieben Tage alten Ratten nachgewiesen werden, bei denen zuvor eine Gehirnläsion durch ischämische Hypoxie verursacht wurde (XIA et al., 2004). Eine Stunde später erhielt ein Teil der Tiere Propentofyllin. Die nachfolgenden Untersuchungen ergaben eine schnellere Besserung der Verhaltensstörungen und ein geringeres Ausmaß in der Gruppe mit Propentofyllin als in der Kontrollgruppe.

In vorliegender Studie erhielten die Hunde mit akutem Vestibularsyndrom entweder über drei oder über sechs Monate lang Propentofyllin. Ziel dieser Studie war es jedoch nicht, den Effekt von Propentofyllin bei der Behandlung des geriatrischen Vestibularsyndroms zu evaluieren, sondern detaillierte Informationen über den Verlauf der Erkrankung zu erhalten. Von den Studienpatienten erhielten

elf Hunde über drei Monate, neun über sechs Monate und einer über fünf Monate Propentofyllin. Letzterer wurde aufgrund eines Rezidivs und der schlechten Prognose, da der Verdacht auf einen Gehirntumor auf Höhe des Nervus oculomotorius bestand, in der 21. Studienwoche euthanasiert. Bei Betrachtung des vestibulären Scores (Median) der beiden Patientengruppen (drei Monate Propentofyllin; sechs Monate Propentofyllin) von Woche 24 (0,5; 1), konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden. Auch beim Vergleich der beiden Rezidivraten konnte kein signifikanter Unterschied vermerkt werden. Ein positiver Effekt auf den Langzeitverlauf durch Propentofyllin konnte anhand dieser Patienten nicht nachgewiesen werden.

Bisher existieren keine Studien zur Wirksamkeit von Propentofyllin zur Behandlung des geriatrischen Vestibularsyndroms. In der Humanmedizin wird der verwandte Wirkstoff Pentoxifyllin aufgrund seiner positiven Effekte bei Patienten mit akutem Gehörsturz angewendet (PENIDO et al., 2005). Ebenso wie beim Vestibulum ist die Funktion der Cochlea von einer konstanten Blutversorgung abhängig. Bei einer Durchblutungsstörung kann es zu pathologischen Veränderungen im Innenohr kommen. (KANSU et al., 2011). Pentoxifyllin ist wie Propentofyllin ein Xanthinderivat und besitzt ebenso vasodilatatorische, antiinflammatorische und hämorrheologische Effekte (KABBESH et al., 2013). Es fördert die Mikrozirkulation, indem es die Blutviskosität reduziert, die Fibrinolyse stimuliert, andere gerinnungshemmende Effekte unterstützt und die Aggregation von Erythrozyten und Thrombozyten verringert. Diese Eigenschaften könnten die Mikrozirkulation im Innenohr verbessern. In mehreren Studien konnte eine verbesserte Durchblutung der Cochlea durch die Gabe von Pentoxifyllin festgestellt werden. Incandela et al. stellten zudem eine klinische Verbesserung bei Erkrankungen fest, die mit einer Zirkulationsstörung des Innenohres einhergingen und zu Symptomen wie Schwerhörigkeit und Schwindel führten (KANSU et al., 2011). Beim Meerschweinchen konnte eine vermehrte periphere vestibuläre Durchblutung nach der Gabe von Pentoxifyllin nachgewiesen werden (DOERR et al., 1998).

In Deutschland ist Pentoxifyllin im Gegensatz zu Propentofyllin nicht in der Tiermedizin zugelassen. Die Wirkungsweise beider Medikamente ist jedoch ähnlich (FISCHER et al., 2011). Handelt es sich bei dem geriatrischen Vestibularsyndrom um eine Durchblutungsstörung im Bereich des Vestibulums,

könnte Propentofyllin einen positiven Effekt auf die Heilung der Erkrankung haben. Die vorliegende Studie wurde jedoch nicht dazu entworfen, dass eine Aussage über die Wirkung von Propentofyllin bei der Behandlung des geriatrischen Vestibularsyndroms getroffen werden kann. Hierfür wäre eine placebokontrollierte Studie erforderlich. Die Festsetzung der Fallzahlen für eine placebokontrollierte Studie könnten jedoch anhand der Daten dieser Studie erfolgen.

Eine interessante Beobachtung dieser Studie war ein positiver kognitiver Effekt von Propentofyllin auf das Allgemeinbefinden der alten Hunde. In Experimenten an Ratten konnten Lern- und Gedächtnisdefizite, die durch Großhirnläsionen induziert wurden, durch Propentofyllin wieder aufgehoben werden. Auch bei Mäusen konnte bei bestimmten Verhaltensaufgaben eine Leistungssteigerung festgestellt werden. Kommerziell erhältlich ist das Medikament, um die Lebensqualität der alten Hunde zu steigern (SIWAK et al., 2000). Es soll die altersbedingte Schwäche, Lethargie und das Gesamtverhalten der Hunde verbessern, zu vermehrter Bewegung und Aktivität führen und Schlaflosigkeit vermindern (MADDISON et al., 2008). Auf diese positiven Effekte wiesen auch einige Patientenbesitzer hin.

5. Rezidivrate

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Rezidivrate des akuten Vestibularsyndroms beim alten Hund zu erfassen. Das Auftreten von erneuten vestibulären Symptomen wurde bei zehn Patienten beobachtet. Während des Beobachtungszeitraumes zeigten 42 % der Hunde ein Rezidiv der vestibulären Symptome. Die Rezidivrate nach einem Jahr konnte mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve bestimmt werden und lag bei 22 %. Der mediane Zeitraum von Krankheitsbeginn bis zum Zeitpunkt des Rezidivs lag bei 286 Tagen und der durchschnittliche Zeitraum bei 394 Tagen. Bisher gibt es in der Literatur kaum Angaben über Anzahl und zeitliches Auftreten von Rezidiven beim geriatrischen Vestibularsyndrom, obwohl dies für die Besitzer der alten Hunde ein bedeutender Aspekt ist. In einer retrospektiven Studie zum Vestibularsyndrom des Hundes wurde bei 17 Patienten ein geriatrisches Vestibularsyndrom diagnostiziert. Vier dieser Hunde zeigten wiederholt vestibuläre Symptome, was einer Rezidivrate von 24 % entspricht (STEENBECK, 2007). Diese vier Rezidive setzten sich aus zwei Patienten, die erneute vestibuläre Symptome zeigten, und zwei Patienten, die vor

der Diagnosestellung bereits eine vestibuläre Phase hatten, zusammen. Der Langzeitverlauf konnte in dieser Studie jedoch nur bei manchen Patienten evaluiert werden.

In einer anderen Studie über Hunde mit vestibulärer und fazialer Neuropathie unbekannter Genese wurde eine Rezidivrate von 15 % (zwei von 16 Hunden) ermittelt. Der Beobachtungszeitraum variierte hier zwischen sechs und 42 Monaten (JEANDEL et al., 2016). Da diese Hunde mit idiopathischem Vestibularsyndrom zusätzlich eine idiopathische Fazialisparese zeigten, ist ein Vergleich mit den Hunden aus dieser Studie, die an einem geriatrischen Vestibularsyndrom erkrankten, nur eingeschränkt möglich.

Die in vorliegender Studie aufgeführten Rezidive eines geriatrischen Vestibularsyndroms sind in Hinblick auf die Diagnostik nur eingeschränkt beurteilbar. Da der Zeitpunkt des Rezidivs bei einigen Patienten nur telefonisch mitgeteilt wurde und somit weder eine neurologische noch bildgebende Diagnostik durchgeführt werden konnte, ist keine sichere Aussage möglich, ob es sich erneut um ein peripheres Vestibularsyndrom handelte. Auch eine sichere Differenzierung zwischen zentral und peripher war ohne nochmalige neurologische Untersuchung nicht sicher möglich.

6. Vergleich mit der Humanmedizin

Vestibuläre Symptome sind in der Tiermedizin und in der Humanmedizin häufige Vorstellungsgründe in der neurologischen Klinik oder Praxis. Die Diagnose einer gutartig verlaufenden Schwindelerkrankung wird sowohl beim Menschen als auch beim Hund in vielen Fällen gestellt. Die Symptome des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms beim Hund zeigen deutliche Parallelen zu den gutartigen Schwindelerkrankungen des Menschen (KRAELING, 2014; KENT et al., 2010). Auch die Anatomie des Vestibularorgans des Hundes ist vergleichbar mit der des Menschen (KRAELING, 2014). Da die Ursache des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms beim Hund bisher nicht geklärt ist, stellt sich die Frage, ob eine ähnliche Pathogenese wie bei den gutartigen Schwindelerkrankungen des Menschen vorliegt (STRAIN, 2010). Der benigne paroxysmale Lagerungsschwindel ist gekennzeichnet durch akut einsetzenden

Drehschwindel, der durch physiologische Bewegungen des Kopfes oder Körpers ausgelöst wird. Ursächlich sind losgelöste Otokonien der Makula, die in die Bogengänge gelangen. Eine spontane Heilung ohne Therapie und eine Rezidivrate von 15 % ist charakteristisch (KIM & ZEE, 2014). Vergleicht man die Rezidivrate des BPPV von 15 % bis 37 % mit der Rezidivrate der vorliegenden Studie (42 %), so liegt diese beim idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom deutlich höher.

Durch spezielle Manöver können die freien Kristalle wieder aus den Bogengängen entfernt werden und eine schnellere Heilung ist möglich (KIM & ZEE, 2014). Die beim Menschen in Autopsien nachgewiesenen Kristalle in den Bogengängen wurden beim Hund bisher nicht beschrieben. Der Verlauf mit akut einsetzenden Symptomen und spontaner Heilung, sowie die vergleichbare Anatomie des Innenohres, macht eine ähnliche zugrundeliegende Ursache jedoch möglich (KRAELING, 2014). In einer Versuchsreihe wurde das Epley-Manöver modifiziert und an einer kleinen Gruppe von Hunden mit diagnostiziertem geriatrischen Vestibularsyndrom angewendet. Eine deutliche Besserung der Symptome konnte direkt nach der Behandlung bei den meisten Hunden (zwölf Hunden) festgestellt werden (KRAELING, 2014). Anhand dieses Manövers wurde nur der hintere Bogengang evaluiert. Da die freien Kristalle alle Bogengänge betreffen können, müssten weitere Manöver modifiziert und getestet werden. Besonders bei den Hunden, die keine Besserung auf das modifizierte Epley-Manöver zeigen, sollten weitere Bogengänge überprüft werden. Ein weiterer kritischer Punkt dieser Manöver ist, dass bei manchen Hunden eine Durchführung aufgrund der Größe oder fehlenden Kooperation kaum möglich ist.

Eine deutliche Ähnlichkeit im Hinblick auf die Symptome und den Krankheitsverlauf besteht auch bei der Neuritis vestibularis (THOMAS, 2000). Wie bei dem idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom treten die Symptome plötzlich auf und verbessern sich innerhalb weniger Tage bis Wochen (STRUPP & BRANDT, 2009). Eine Diagnose kann nur durch Ausschluss anderer Ursachen gestellt werden, da es keinen beweisenden Test gibt (KENT et al., 2010; KIM & ZEE, 2014; STRUPP & BRANDT, 2009). Typische Symptome sind eine einseitige Lokalisation, ein spontaner horizontaler Nystagmus mit rotatorischer Komponente, die Tendenz in Richtung der erkrankten Seite zu fallen und in den meisten Fällen Übelkeit mit Erbrechen (JEONG et al., 2013). Ein gleicher Symptomkomplex liegt

bei dem idiopathischen Vestibularsyndrom des alten Hundes vor (KENT et al., 2010; DE LAHUNTA & GLASS, 2009) und wird auch bei den Patienten in vorliegender Studie beobachtet. Weitere Hinweise auf eine Neuritis vestibularis werden mithilfe des Kopfpulstests, der kalorischen Prüfung oder der VEMP erzeugt. Die kalorische Prüfung und der Kopfpulstest sind beim Hund jedoch nicht praktikabel, haben nur eine eingeschränkte Aussagekraft und wurden in vorliegender Studie nicht durchgeführt. VEMP wurden bereits beim Meerschweinchen, Chinchilla, Ratte und Katze, deren Gehirn entfernt wurde, durchgeführt und könnten eine mögliche Untersuchungsmethode beim Hund sein. Die hohen Materialkosten sind hier wiederum ein limitierender Faktor (STRAIN, 2010). In einer Studie zur Therapie der Neuritis vestibularis konnte eine Besserung der Symptome nach Gabe von Steroiden beobachtet werden (STRUPP & BRANDT, 2009). In der Tiermedizin scheint es keine Hinweise auf einen positiven Einfluss von Kortikosteroiden zu geben (ROSSMEISL, 2010), es fehlt jedoch an dokumentierten Daten. Auch die Gabe und Effekte von Steroiden bei der Neuritis vestibularis werden kontrovers diskutiert (GODDARD & FAYAD, 2011). Ob dies gegen eine ähnlich zugrundeliegende Pathophysiologie beim idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom spricht, bleibt zu diskutieren.

Patienten mit Morbus Menière leiden ebenso unter ähnlichen Schwindelsymptomen wie Hunde mit idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndrom. Ein deutlicher Unterschied besteht allerdings in der Länge der Schwindelattacken, die beim Menschen nur Minuten bis Stunden andauern (PLONTKE & GÜRKOV, 2015) und somit deutlich kürzer sind, als beim Hund (KENT et al., 2010). Auch die episodisch auftretenden Attacken decken sich nicht mit dem Verlauf des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms des Hundes.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Symptome der gutartigen Schwindelerkrankungen des Menschen und Hundes in vielerlei Hinsicht Ähnlichkeiten aufweisen. Aufgrund der in der Tiermedizin jedoch nur eingeschränkt anwendbaren Untersuchungen und Tests ist die Erfassung einer vergleichbaren Pathophysiologie schwierig. Die vielversprechendste Methode wäre derzeit die Elektrodiagnostik mittels VEMP oder galvanisch-vestibulärer Stimulation (STRAIN, 2010).

7. Ausblick

Da das idiopathische (geriatrische) Vestibularsyndrom eine der häufigsten neurologischen Vorstellungsgründe in der tierärztlichen Praxis ist und zur Therapie und dem Langzeitverlauf nur wenige fundierte Daten vorliegen, liefert die vorliegende Studie wertvolle Daten über den Langzeitverlauf und die Rezidivrate des idiopathischen (geriatrischen) Vestibularsyndroms. Zudem konnten durch die ausführliche Diagnostik Komorbiditäten wie Hypertension, Herzklappeninsuffizienzen (Mitralklappen-, Trikuspidalklappen-, Aortenklappeninsuffizienz), Arthrosen, Veränderungen der abdominalen Organe (Pyometra, Umfangsvermehrung in der Milz) oder eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt werden.

Scoresysteme haben sich sowohl in der Tiermedizin als auch in der Humanmedizin bewährt, um den Schweregrad der Erkrankung einzuschätzen und um die Auswirkung einer bestimmten Therapie zu dokumentieren. Das in dieser Studie verwendete vestibuläre Score wurde bisher nicht auf seine Anwendbarkeit in der Praxis überprüft. Eine mögliche Vorgehensweise zur Validierung wäre die Anfertigung und der Vergleich mehrerer Scores eines Patienten mit Vestibularsyndrom, die durch verschiedene Untersucher erstellt wurden. Diese Scores könnten dann auf ihre Übereinstimmung überprüft werden.

Propentofyllin hat durch seine vasodilatatorische Eigenschaft und die Hemmung der Thrombozytenaggregation eine durchblutungsfördernde Wirkung. Ein Patient aus vorliegender Arbeit, zeigte ab dem zweiten Tage nach Beginn der Therapie mit Propentofyllin mehrmals tägliche Epistaxis. Bei der Überprüfung des Blutdrucks konnte zusätzlich zu den vestibulären Symptomen eine Hypertension festgestellt werden. Inwieweit sich Propentofyllin auf die Gerinnung auswirkt, könnte durch eine weitere Studie untersucht werden. Um dies genauer zu evaluieren, könnten verschiedene Gerinnungsparameter und -untersuchungen wie die Buccal Mucosal Bleeding Time (BMBT) von Patienten, die unter Propentofyllintherapie stehen, untersucht werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Das idiopathische (geriatriische) Vestibularsyndrom des Hundes ist gekennzeichnet durch akut auftretende, zum Teil sehr schwere Schwindelsymptome eines peripheren Vestibularsyndroms. Diese umfassen eine vestibuläre Ataxie, eine Kopfschiefhaltung zur Seite der Erkrankung und einen pathologischen Nystagmus. Es handelt sich um eine gutartig verlaufende Erkrankung, die sich innerhalb weniger Wochen selbst limitiert.

In der vorliegenden prospektiven Arbeit wurde der Krankheitsverlauf des idiopathischen (geriatriischen) Vestibularsyndroms anhand von 28 Hunden über einen Zeitraum von sechs Monaten dokumentiert und darüber hinaus weiter beobachtet. Dies ermöglichte das Erfassen von Rezidiven und der Überlebenszeit. Zu Beginn wurde neben der ausführlichen neurologischen Untersuchung weitere Diagnostik mit Blutuntersuchungen (inkl. Schilddrüsenhormonen), Blutdruckmessung und Bildgebung (Abdomenultraschall, Thoraxröntgen, Kernspin- oder Computertomographie) durchgeführt. Um die vestibulären Symptome in der akuten Phase und während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes möglichst genau zu erfassen, wurde ein vestibuläres Score erstellt. Zudem wurden die Hunde über drei oder sechs Monate mit Propentofyllin therapiert.

Alle Patienten zeigten einen akuten Krankheitsbeginn mit meist schweren vestibulären Symptomen. Innerhalb einer Woche konnte eine rasche Besserung der Symptome vermerkt werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 18 % der Hunde einen normalen Gang und 55 % einen ataktischen Gang ohne zu Fallen. Nach zwei Wochen konnten bei dem Großteil der erkrankten Hunde nur noch milde Symptome festgestellt werden. Am Ende der sechsmonatigen Kontrollzeit zeigten jedoch noch 38 % der Hunde eine geringgradige Ataxie und 62 % eine verbleibende Kopfschiefhaltung. Ein Rezidiv der vestibulären Symptome konnte bei 42 % der Patienten vermerkt werden.

Die Symptome des idiopathischen (geriatriischen) Vestibularsyndroms weisen mehrere Parallelen zu akuten Schwindelerkrankungen des Menschen auf. Dies gilt besonders für die Neuritis vestibularis und den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel.

VII. SUMMARY

Idiopathic vestibular disease in the old dog

Idiopathic (geriatric) vestibular disease in dogs is characterized by acute, sometimes severe vestibular symptoms of peripheral vestibular disease. These include vestibular ataxia, head tilt toward the side of the lesion, and pathologic nystagmus. It is a benign disease that is self-limited within a few weeks.

In the present prospective study, the clinical course of idiopathic (geriatric) vestibular disease was documented in 28 dogs over a period of six months and was also observed further. This allowed the description of relapse and survival time. In addition to the detailed neurological examination, the patients received further diagnostics with blood tests (including thyroid hormones), blood pressure measurement and imaging (abdominal ultrasound, thoracic radiographs, MR or CT). To assess the vestibular symptoms as accurately as possible in the acute phase and during the six month observation period, a vestibular score was applied. In addition, the patients received therapy with propentofylline for three or six months.

All patients showed an acute onset of illness with mostly severe vestibular symptoms. Within one week a rapid improvement of symptoms could be noted. At this point, 18 % of the dogs showed a normal gait and 55 % ataxia without any falls. After two weeks, only mild symptoms continued to be present in the majority of patients. At the end of the six-month control period, however, 38% of the dogs showed mild ataxia and 62 % a residual head tilt. Relapse of vestibular symptoms was noticed in 42 % of patients within the two years after the first episode.

Symptoms of idiopathic (geriatric) vestibular disease have several parallels to acute dizziness of human being. This is especially true of the clinical course of vestibular neuritis and benign paroxysmal positional vertigo.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adamec I, Skoric MK, Handzic J, Barusic AK, Bach I, Gabelic T, Habek M. The role of cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in the follow-up of vestibular neuritis. *Clin EEG Neurosci* 2014; 45: 129-36

Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM. Evolution of symptoms in Meniere's disease. *Audiol Neurootol* 2012; 17: 126-32

Bisdorff, A. Vestibular symptoms and history taking. *Handb Clin Neurol* 2016; 137: 83-90

Bondan EF, Martins Mde F, Menezes Baliellas DE, Monteiro Gimenez CF, Castro Poppe S, Martha Bernardi M. Effects of propentofylline on CNS remyelination in the rat brainstem. *Microsc Res Tech* 2014; 77: 23-30

Cerit L. SYNTAX score and left ventricular remodelling. *Int J Cardiol* 2016; 223: 465

Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, Palla A, Seemungal BM, Golding JF, Staab JP, Bronstein AM. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PLoS One* 2014; 9: e105426

Davies M. Geriatric screening in first opinion practice - results from 45 dogs. *J Small Anim Pract* 2012; 53: 507-13

De Lahunta A, Glass E (2009) *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Third Edition. Saunders Elsevier, St Louis

Della-Morte D, Rundek T. Dizziness and vertigo. *Front Neurol Neurosci* 2012; 30: 22-5

Doerr TD, Dziadziola JK, Komjathy DA, Burgio DL, Quirk WS. The effects of flunarizine and pentoxifylline on vestibular blood flow in the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 385-90

Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, Beadleston D. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1989; 195: 365-8

Edlow JA, Newman-Toker DE. Medical and Nonstroke Neurologic Causes of Acute, Continuous Vestibular Symptoms. *Neurol Clin* 2015; 33: 699-716

Fischer Y, Ritz S, Weber K, Sauter-Louis C, Hartmann K. Randomized, placebo controlled study of the effect of propentofylline on survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1270-6

Gloor-Juzi T, Kurre A, Straumann D, de Bruin ED. Translation and validation of the vertigo symptom scale into German: A cultural adaption to a wider German-speaking population. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2012; 12: 7

Goddard JC, Fayad JN. Vestibular neuritis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44: 361-5

Goncalves R, Carrera I, Garosi L, Smith PM, Fraser McConnell J, Penderis J. Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs. *Vet J* 2011; 188: 39-43

Gredal H, Willesen JL, Jensen HE, Nielsen OL, Kristensen AT, Koch J, Kirk RK, Pors SE, Skerritt GC, Berendt M. Acute neurological signs as the predominant clinical manifestation in four dogs with *Angiostrongylus vasorum* infections in Denmark. *Acta Vet Scand* 2011; 53: 43

Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol* 2016; 263: 71-81

Hayes G, Mathews K, Kruth S, Doig G, Dewey C. Illness severity scores in veterinary medicine: what can we learn?. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 457-66

Hornibrook J. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV): History, Pathophysiology, Office Treatment and Future Directions. *Int J Otolaryngol* 2011; 2011: 835671

Hornibrook J, Flook E, Greig S, Babbage M, Goh, T, Coates M, Care R, Bird P. MRI Inner Ear Imaging and Tone Burst Electrocochleography in the Diagnosis of Meniere's Disease. *Otol Neurotol* 2015; 36: 1109-14

Huppert D, Strupp M, Theil D, Glaser M, Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology* 2006; 67: 1870-1

Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab* 2008; 7: 476-84

Jeandel A, Thibaud JL, Blot S. Facial and vestibular neuropathy of unknown origin

- in 16 dogs. *J Small Anim Pract* 2016; 57: 74-8
- Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 2013; 33: 185-94
- Joubert KE. The effects of firocoxib (Previcox) in geriatric dogs over a period of 90 days. *J S Afr Vet Assoc* 2009; 80: 179-84
- Kabbesh N, Gogny M, Chatagnon G, Noireaud J, Desfontis JC, Mallem MY. Vasorelaxant effect of propentofylline in isolated equine digital veins. *Eur J Pharmacol* 2013; 718: 124-30
- Kansu L, Ozkarakas H, Efendi H, Okar I. Protective effects of pentoxifylline and nimodipine on acoustic trauma in Guinea pig cochlea. *Otol Neurotol* 2011; 32: 919-25
- Kapl D, Rudolphi KA. [New pharmacologic aspects in the neurologic profile of propentofylline (Karsivan ad us. vet.)]. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 1998; 26: 317-21
- Karlberg ML, Magnusson M. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otol Neurotol* 2011; 32: 1140-3
- Kent M, Glass EN, Haley AC, March P, Rozanski EA, Galban EM, Bertalan A, Platt SR. Ischemic stroke in Greyhounds: 21 cases (2007-2013). *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 113-7
- Kent M, Platt SR, Schatzberg SJ. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats. *Vet J* 2010; 185: 247-58
- Kim HJ, Kim DY, Hwang JH, Kim KS. Vestibular Neuritis With Minimal Canal Paresis: Characteristics and Clinical Implication. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016; DOI: 10.21053/ceo.2016.00948
- Kim JS, Zee DS. Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med* 2014; 370: 1138-47
- Kondo M, Kiyomizu K, Goto F, Kitahara T, Imai T, Hashimoto M, Shimogori H, Ikezono T, Nakayama M, Watanabe N, Akechi T. Analysis of vestibular-balance symptoms according to symptom duration: dimensionality of the Vertigo Symptom Scale-short form. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 4
- Kraeling M. Proposed treatment for geriatric vestibular disease in dogs. *Top*

Companion Anim Med 2014; 29: 6-9

Kwon JH, Nam SH, Koh S, Hong YS, Lee KH, Shin SW, Hui D, Park KW, Yoon SY, Won JY, Chisholm G, Bruera E. Validation of the Edmonton Symptom Assessment System in Korean patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 947-56

Lamounier P, de Souza TS, Gobbo DA, Bahmad F Jr. Evaluation of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) and electrocochleography for the diagnosis of Meniere's disease. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016; DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.04.021

Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandala M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A, Classification Committee of the Barany Society, Japan Society for Equilibrium Research, European Academy of Otolology and Neurotology, Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res* 2015; 25: 1-7

Lowrie, M. Vestibular disease: anatomy, physiology, and clinical signs. *Compend Contin Educ Vet* 2012; 34: E1

Lowrie M. Vestibular disease: diseases causing vestibular signs. *Compend Contin Educ Vet* 2012; 34: E2

Maddison JE, Page S, Church D (2008) *Small Animal Clinical Pharmacology*. Second Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia

Martín González C, González FM, Trinidad A, Ibanez A, Pinilla M, Martinez Ruiz-Coello A, Rodriguez Valiente A, Lopez-Cortijo C. Medical management of Meniere's disease: a 10-year case series and review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1371-6

Martins-Junior JL, Bernardi MM, Bondan EF. Propentofylline treatment on open field behavior in rats with focal ethidium bromide-induced demyelination in the ventral surface of the brainstem. *Life Sci* 2016; 148: 132-8

Negrin A, Gaitero L, Anor S. Presumptive caudal cerebellar artery infarct in a dog: clinical and MRI findings. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 615-8

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R, International Task Force on Canine

Atopic Dermatitis. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 78-86

Olivry T, Mueller R, Nuttall T, Favrot C, Prelaud P, International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 115-9

Orji F. The Influence of Psychological Factors in Meniere's Disease. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4: 3-7

Pabst F, Machetanz J, Gerk U, Simonis G, Schellong S. Erkrankungen des peripher-vestibulären System HNO-ärztliche Diagnostik und Therapie. *Internist (Berl)* 2015; 56: 36-40

Panciera DL. Is it possible to diagnose canine hypothyroidism?. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 152-7

Penido Nde O, Ramos HV, Barros FA, Cruz OL, Toledo RN. Clinical, etiological and progression factors of hearing in sudden deafness. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71: 633-8

Platt S, Olby N (2013) *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Fourth Edition. BSAVA - British Small Animal Veterinary Association, Quedgeley, Gloucester

Platt SR, Radaelli ST, McDonnell JJ. The prognostic value of the modified Glasgow Coma Scale in head trauma in dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 581-4

Plontke SK, Gürkov R. Morbus Menière. *Laryngorhinootol* 2015; 94: 530-554

Reinhard A, Maire R. [Vestibular neuritis: treatment and prognosis]. *Rev Med Suisse* 2013; 9: 1775-9

Rossmeisl, JH Jr. Vestibular disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 81-100

Saeed SR. Fortnightly review. Diagnosis and treatment of Meniere's disease. *BMJ* 1998; 316: 368-72

Schütt T, Toft N, Berendt M. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 1569-77

Sharma D, Holowaychuk MK. Retrospective evaluation of prognostic indicators in dogs with head trauma: 72 cases (January-March 2011). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25: 631-9

Shim DB, Song CE, Jung EJ, Ko KM, Park JW, Song MH. Benign paroxysmal positional vertigo with simultaneous involvement of multiple semicircular canals. *Korean J Audiol* 2014; 18: 126-30

Sieg J, Hein J, Jass A, Sauter-Louis C, Hartmann K, Fischer A. Clinical evaluation of therapeutic success in rabbits with suspected encephalitozoonosis. *Vet Parasitol* 2012; 187: 328-32.

Siwak CT, Gruet P, Woehrle F, Muggenburg BA, Murphey HL, Milgram NW. Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline, and nicergoline on behavior in aged dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61: 1410-4

Steenbeck S. Retrospektive Analyse prognostischer Faktoren beim Vestibularsyndrom des Hundes. Dissertation LMU München 2007

Steinberg T, Matiasek K, Bruhschwein A, Fischer A. Imaging diagnosis--intracranial epidermoid cyst in a Doberman Pinscher. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 250-3

Strain GM. Vestibular testing: on balance. *Vet J* 2010; 185: 239-40

Strupp M, Brandt T. Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 223-39

Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 2009; 29: 509-19

Thomas WB. Vestibular dysfunction. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 227-49

Troxel MT, Drobotz KJ, Vite CH. Signs of neurologic dysfunction in dogs with central versus peripheral vestibular disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 570-4

Vanni S, Pecci R, Casati C, Moroni F, Risso M, Ottaviani M, Nazerian P, Grifoni S, Vannucchi P. STANDING, a four-step bedside algorithm for differential diagnosis of acute vertigo in the Emergency Department. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014; 34: 419-26

Vassiliou A, Vlastarakos PV, Maragoudakis P, Candiloros D, Nikolopoulos TP. Meniere's disease: Still a mystery disease with difficult differential diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2011; 14: 12-8

Watson GJ, Nelson C, Irving RM. Is low-dose intratympanic gentamicin an effective treatment for Meniere's disease: the Birmingham experience. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 970-3

Wessmann A, Chandler K, Garosi L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *Vet J* 2009; 180: 290-303

Xia XY, Sameshima H, Ota A, Xia YX, Ikenoue T, Toshimori K, Huang XH. Effect of propentofylline on hypoxic-ischaemic brain damage in newborn rat. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1190-4

IX. ANHANG**Tabelle 25: Signalement der Patienten**

Pat. Nr.	ID-Nr.	Rasse	Geschlecht	Geburtsdatum	Alter bei Krankheitsbeginn	Körpergewicht
01	57072	Mischling	mk	01.01.1996	14 Jahre	34,5 kg
02	42099	DSH	m	01.01.1998	13 Jahre	44,0 kg
03	73700	Mischling	mk	01.01.1995	15 Jahre	13,8 kg
04	77302	Mischling	wk	01.09.1997	13 Jahre	23,4 kg
05	86236	Mischling	mk	28.06.1997	13 Jahre	17,4 kg
06	88312	Jack Russel Terrier	wk	12.09.1996	14 Jahre	6,3 kg
07	80688	Golden Retriever	m	28.05.1998	13 Jahre	29,0 kg
08	88924	BSH	w	28.04.1998	13 Jahre	32,9 kg
09	89552	Mischling	wk	01.01.1996	16 Jahre	18,0 kg
10	89928	Mischling	mk	01.09.1995	16 Jahre	9,8 kg
11	90812	Mischling	wk	28.11.1998	13 Jahre	12,0 kg
12	90679	Mischling	mk	01.08.1998	13 Jahre	28,2 kg
13	57233	Mischling	mk	01.01.1998	14 Jahre	23,7 kg
14	93135	Magyar Vizsla	w	01.04.2006	6 Jahre	23,7 kg
15	61902	Mischling	mk	20.10.2000	12 Jahre	33,2 kg
16	95217	DSH	m	08.11.1999	13 Jahre	30,0 kg
17	95258	Mischling	M	01.08.1998	14 Jahre	21,5 kg
18	94925	Mischling	mk	21.07.1998	14 Jahre	12,5 kg
19	95704	Bretone	wk	21.07.2002	10 Jahre	11,5 kg
20	2978	Magyar Vizsla	wk	01.01.1999	14 Jahre	29,5 kg
21	15453	Mischling	m	03.09.2001	12 Jahre	28,0 kg
22		Border Collie	mk	30.04.2000	14 Jahre	29,5 kg
23	9886	Mischling	wk	01.01.2000	14 Jahre	29,5 kg
24	9700	Mischling	mk	26.10.1998	14 Jahre	21,8 kg
25	6901	Berger de Pyrenées	m	27.06.2000	14 Jahre	10,2 kg
26		Königspudel	m	22.02.1999	15 Jahre	30,0 kg
27	9695	Mischling	wk	01.03.1996	15 Jahre	4,9 kg
28	9698	Irischer Setter	mk	01.03.1997	13 Jahre	36,0 kg

Tabelle 26: Vestibuläres Score

Pat.Nr.	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Woche 8	Woche 12	Woche 24
01		7	6	3	3	2	1,5	2	2	3	2,5	2,5	3
02	8	8	8	7	7	6	4	5	4	5	2,5	2,5	2,5
03		7	6	5	3	3	3	0	1,5	1	1	0,5	0,5
04	9	9	8,5	8	6		5,5	4	3	3	2,5	1	2
05	11	11			5	3	3	3	1,5	2	5	0	0
06	9	10	5	9	7	6	3,5	1	1	1	1	0	0
07	11	11	11	10	10	10	7	5	2	1		1	0
08			12	11	5	5	5	1,5	1,5	1	0,5	0	0
09	9	9	6	7	2	2	2	1	1	0	1	1	1,5
10	10	10	7	5,5	5,5	5	4	2	3	1,5	2	2	1
11					8	7	7	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,5
12	11	9	9	9	6	4,5	4,5	5	5	5	5	4	2
13	7	7	7	6	6	5	5	3	2	2	2	2	2
14	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
15	11	2	0	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0
16	11	11	11	10	6	5	5	2	2	2	2	2	2
17	9	6	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1
18	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	8	9	9	8	7	7	6	5	4				
20	11	6	5	4	4	3	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
21	7	7	7	7	7	5							
22	8	7	6	3,5	2,5	1,5	1	1	1	0	0	7	1
23	11	10	7	6	6	6	6	4	4	2	2	2	
24	3	7	7	5									
25	8	8	6	5	5	5	5	3	3	2	0,5	0,5	0,5
26	11	10	9	9	9	6,5	6	5					

Tabelle 27: Vestibuläres Score (3 Monate Propentofyllin)

Pat.Nr.	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Woche 8	Woche 12	Woche 24
01		7	6	3	3	2	1,5	2	2	3	2,5	2,5	3
05	11	11			5	3	3	3	1,5	2	5	0	0
06	9	10	5	9	7	6	3,5	1	1	1	1	0	0
09	9	9	6	7	2	2	2	1	1	0	1	1	1,5
12	11	9	9	9	6	4,5	4,5	5	5	5	5	4	2
13	7	7	7	6	6	5	5	3	2	2	2	2	2
14	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
16	11	11	11	10	6	5	5	2	2	2	2	2	2
18	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	11	6	5	4	4	3	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
21	7	7	7	7	7	5							
22	8	7	6	3,5	2,5	1,5	1	1	1	0	0	7	1

Tabelle 28: Vestibuläres Score (6 Monate Propentofyllin)

Pat.Nr.	Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Woche 8	Woche 12	Woche 24
02	8	8	8	7	7	6	4	5	4	5	2,5	2,5	2,5
03		7	6	5	3	3	3	0	1,5	1	1	0,5	0,5
04	9	9	8,5	8	6		5,5	4	3	3	2,5	1	2
07	11	11	11	10	10	10	7	5	2	1		1	0
08			12	11	5	5	5	1,5	1,5	1	0,5	0	0
10	10	10	7	5,5	5,5	5	4	2	3	1,5	2	2	1
11					8	7	7	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	1,5
15	11	2	0	0,5	0	0	0	0	0	0	1	0	0
17	9	6	5	3	2	2	2	1	1	1	1	1	1
19	8	9	9	8	7	7	6	5	4				
23	11	10	7	6	6	6	6	4	4	2	2	2	

Tabelle 29: Zeitlicher Zusammenhang zwischen Krankheitsbeginn, Rezidiv, Euthanasie und letztem Kontakt

Pat. Nr.	Krankheitsbeginn	Zeitpunkt Rezidiv	Zeitspanne Krankheitsbeginn bis Rezidiv in Tagen	Zeitpunkt Euthanasie	Zeitpunkt letzter Kontakt	Zeitspanne Krankheitsbeginn bis Euthanasie oder letzter Kontakt in Tagen
1	21.09.2010			Sommer 2011		297
2	28.09.2010				April 2011	199
3	18.11.2010	21.08.2011	276		21.08.2011	276
4	22.11.2010			Dezember 2012		754
5	26.11.2010	09.09.2011	287		September 2011	287
6	10.06.2011			26.09.2012		474
7	14.06.2011	01.02.2012	232	21.08.2012		434
8	30.07.2011				Ende Mai 2012	306
9	15.09.2011	Frühjahr 2013	519	Frühjahr 2013		519
10	16.10.2011			28.10.2012		378
11	29.12.2011	07.02.2013	406		Januar 2015	1113
12	19.12.2011			20.06.2012		184
13	01.04.2012	12.12.2013	620	15.10.2014		927
14	10.07.2012				Juni 2016	1436
15	20.12.2012	11.09.2015	995		September 2015	999
16	23.12.2012			21.08.2013		241
17	29.12.2012				Juni 2013	168
18	26.11.2012				Mai 2013	170
19	30.01.2013			24.04.2014		449
20	07.07.2013			Juli 2014		373
21	18.08.2013				23.08.2013	5
22	25.01.2014	05.04.2014	70		Mai 2016	841
23	15.03.2014	02.08.2014	140	03.08.2014		141
24	29.07.2013				Januar 2015	535
25	29.12.2013				Januar 2015	382
26	15.04.2014			05.05.2014		20
27	24.11.2010			07.05.2012		530
28	06.12.2010	2 Rezidive (Datum unbekannt)		Datum unbekannt	Januar 2015	

Tabelle 30: Befunde der bildgebenden Untersuchung des Kopfes

Pat.Nr.	MRT	CT
01	unauffällig	
02		unauffällig
03	unauffällig	
04	unauffällig	
05	lokale Kontrastmittelanreicherung der rechten Kaumuskulatur	
06	unauffällig	
07	unauffällig	
08	V.a. ältere Blutung in grauer Substanz des Großhirns rechts	
09	mehrere Blutungen vorwiegend in weißer Substanz des Großhirns	
10	Hydrozephalus, kleine Einblutung/Verkalkung	
11	multiple kleine Großhirnblutungen	
12	unauffällig	
13	unauffällig	
14	unauffällig	
19		unauffällig
23	kontrastmittelanreichernde extraaxiale Raumforderung links in mittlerer Schädelgrube, N. oculomotorius-assoziiert*	
24	multifokale subkortikale Blutungen im Großhirn	
27	unauffällig	
28	unauffällig	

* Differentialdiagnosen: Nervenscheidentumor, Meningiom

X. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich von Herzen bei meiner Betreuerin und Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Fischer für die Überlassung dieses Themas und für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik anfertigen zu dürfen.

Dem gesamten Team der Neurologie danke ich für die aufregende und unvergessliche Zeit, insbesondere Katrin und Velia, denen ich einen großen Teil meines neurologischen Fachwissens zu verdanken habe. Ein ganz besonderer Dank geht an Tina für unsere wunderbare Freundschaft während und auch nach unserer Doktorandenzeit.

Tina Wolf möchte ich für die hervorragende Vorarbeit zu dieser Studie danken.

Ein besonderer Dank geht an Andi, der mir nicht nur in statistischen Angelegenheiten eine hervorragende Hilfe war.

Zum Schluss bedanke ich mich aus tiefstem Herzen bei meinen Eltern und meiner Schwester für ihre unendliche Unterstützung in allen Bereichen meines Lebens.