

# Leidraad III – Infectieuze aandoeningen – zenuwstelsel

L.S. Goehring, C.M. Butler, T.J. Daha,  
D. C.K. van Doorn, E. van Duijkeren,  
D.J. Houwers, T.T.J.M. Laan, C. van  
Maanen, T. Picavet en M.M. Sloet van  
Oldruitenborgh-Oosterbaan.

.....

In 2002 zijn de Nederlandse paarden-dierenartsen begonnen met het maken van leidraden. De definitie van leidraad luidde: "Een hulpmiddel dat de erkende paarden-dierenarts ondersteunt bij het systematisch onderzoeken en behandelen van een patiënt en het adviseren van de eigenaar." Intussen is er in Nederland in de erkenningen en certificering nogal wat veranderd, maar de leidraden hebben hun nut zeker bewezen. Dat heeft Marianne Sloet er toe aangezet in 2006 opnieuw het voortouw te nemen om samen met negen andere specialisten de ontwikkeling van een leidraad 'Infectieuze aandoeningen' aan te pakken. Deze leidraad is op 14 november 2007 in een PAO-D-cursus besproken met de beroepsgroep, waarna alle opmerkingen zijn verwerkt. Voor u ligt deel drie: 'Infectieuze aandoeningen - zenuwstelsel'. Ook zullen nog worden gepubliceerd de leidraden 'Huid' en 'Vectorgebonden aandoeningen'.

Er zijn onder de Nederlandse omstandigheden maar weinig infectieuze aandoeningen bij het paard die direct het centrale zenuwstelsel (czs) aantasten. Opname van toxinen die buiten het lichaam zijn geproduceerd, valt eigenlijk buiten de definitie van een infectieuze aandoening. Niettemin worden er twee intoxicaties behandeld, gezien hun belang in de differentiële diagnose.

De meest voorkomende neurologische aandoeningen in Nederland zijn:

- EHV-1-myeloencefalopathie;
- intoxicatie met *Clostridium botulinum*-toxinen;

– intoxicatie met lolitrem B (en andere tremorogenen) verbonden met endofytagroei op Engels raaigras;

– verslagen droes met abscessen in het czs en andere ontstekingen.

## BACTERIËLE INFECTIES VAN HET ZENUWSTELSEL

### Verwekkers bij het paard

Bacteriële aandoeningen van het czs zijn bijzonder zeldzaam en leiden in bijna alle gevallen tot een (focale/multifocale) meningo-encefalitis.

Infecties met *Streptococcus equi equi* (verwekker van droes) komen misschien nog het meest voor, gevolgd door de (meningo)encefalitis veroorzaakt door *Listeria monocytogenes*. Alle andere bacteriële infecties van het czs zijn secundair, bijvoorbeeld bij fracturen in de schedelbeenderen of osteomyelitis.

### Symptomen van een meningo-encefalitis

Klinisch worden gedragsveranderingen waargenomen, of het paard toont veranderingen in zijn bewustzijnsniveau (verminderd aanspreekbaar of juist geëxciteerd). Vaak is er sprake van koorts. 'Kolder', ook bekend van de hepato-encefalopathie, is een typische verschijningsvorm.

Onderzoek van de liquor cerebrospinalis (cerebrospinale vloeistof, csf) geeft belangrijke informatie: toename van neutrofiële leukocyten is typisch voor deze aandoeningen (neutrofiële pleocytose, meer dan vijf per micro-

liter (µl) csf). Een enkele keer kunnen intracellulaire bacteriën worden waargenomen. In dat geval is het bijzonder belangrijk een kweek te laten inzetten en een gramkleuring uit te voeren, omdat dit de antibioticumkeuze vergemakkelijkt. Beeldvormende technieken zoals computertomografie (CT) en 'magnetic resonance imaging' (MRI) kunnen ontsteking en eventueel abscessen in de hersenen zichtbaar maken.

### Therapie van een meningo-encefalitis

Er zijn weinig antibiotica die de bloed-hersenbarriere (blood-brain barrier, BBB) kunnen passeren. De veronderstelling dat een plaatselijke meningitis de BBB dusdanig doet opengaan, dat antibiotica worden toegelaten die anders de BBB niet zouden passeren, geldt in de meeste gevallen niet. Er treedt hierbij bovendien veel variatie op. Daarom is het beter uitsluitend antibiotica in te zetten die de BBB ook onder fysiologische omstandigheden passeren. Trimethoprim-sulfa (TMPs), derde en vierde generatie cefalosporinen met uitzondering van ceftiofur-Na, metronidazol en, in mindere mate, enrofloxacin dringen door in het czs. Doxycycline, rifampicine en macroliden schijnen ook goed in het czs door te dringen en zijn mogelijk te gebruiken bij veulens. Gezien het feit dat *S. equi equi* frequent wordt gevonden als verwekker van meningo-encefalitiden bij het paard, wordt aanbevolen een antibioticabehandeling gericht op het czs (bijvoorbeeld TMPs) te combineren met Na-penicilline of ampicilline, zeker gedurende de eerste 48 uur.

TMPs bereikt in de liquor 60 tot 70 procent van de plasmaconcentratie en wordt daarom voor een betere efficiëntie tweemaal daags toegediend in een concentratie van 30 tot 40 milligram per kilogram (mg/kg). Van de derde en vierde generatie cefalo-



Bloedingen in het ruggenmerg bij EHM.

sporinen zijn cefotazime, ceftazidine, ceftizoxime, ceftriaxone zeer doeltreffend. Gezien de prijs van deze antibiotica komen zij echter eigenlijk alleen in aanmerking bij het septische veulen. Er zijn geen gegevens bekend over de concentraties verkregen in liquor na behandeling met cefquinome.

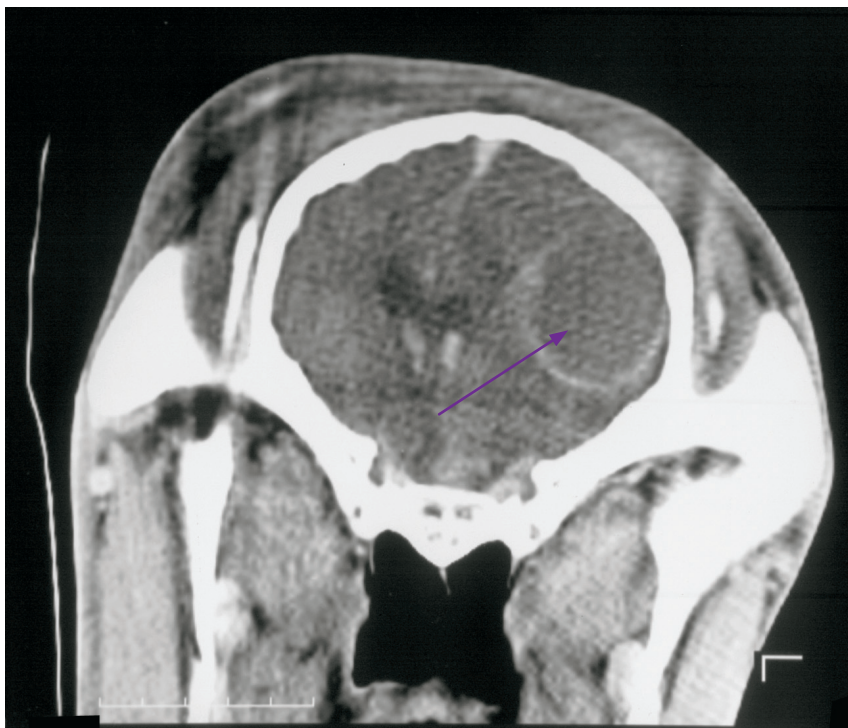
Van enrofloxacin is bekend dat na herhaalde toediening van 5 mg/kg twee keer daags in de liquor een concentratie van slechts 20 tot 25 procent van de plasmaspiegels wordt bereikt. Dat kan voldoende zijn om gramnegatieve bacteriën met een MIC kleiner dan 0,5 µg/ml te doden. Enrofloxacin is echter niet geschikt voor grampositieve czs-infecties.

Aanvullende therapieën kunnen zijn: een NSAID (flunixin meglumine 0,5 mg/kg intraveneus (i.v.) twee tot drie keer per dag), eventueel corticosteroiden (dexamethason 0,05 tot 0,1 mg/kg i.v. of intramusculair (i.m.) per dag), mannitol (1 gram/kg verdund in 0,9 procent NaCl één op drie, gegeven als bolus over twintig minuten om de vier tot zes uur). Vitamine E (5.000 tot 8.000 internationale eenheden (IU) per dier per dag gedurende meerdere weken) voor zijn antioxidatieve effect, vitamine B voor een onbekend effect op het herstel van het CZS (1-3 g per 500 kg paard eenmaal daags gedurende drie dagen). Eventuele convulsies kunnen worden bestreden met diazepam (20 tot 30 mg i.v. op effect, maar niet vaker dan drie keer herhalen) of meer langdurig door fenobarbital (6 tot 12 mg/kg i.v. tweemaal daags).

### Specifieke bacteriële verwekkers

#### *Streptococcus equi equi*

Tijdens een droesuitbraak op een bedrijf komt het soms tot thromboembolische verspreiding van *S. equi equi*, waardoor één of meerdere abscessen in de hersenen kunnen ontstaan. Klinische verschijnselen zijn gerelateerd aan de plaats waar een abces in de hersenen ontstaat en aan de uitbreiding van ontsteking rondom het abces. De diagnose wordt gesteld via liquoronderzoek (in de cytologie pleocytose met voornamelijk neutro-



Op deze CT-scan van de hersenen van een veulen met droes is met contrast een abces zichtbaar (met pijl). (Met dank aan dr. A.J. van den Belt)

fiële cellen en een bacteriekweek). Abscessen kunnen bovendien zichtbaar worden gemaakt met moderne beeldvormende technieken zoals CT en MRI. 'Gunstig gelegen' abscessen kunnen worden gedraineerd. Beschadiging van kopzenuwen in de nabijheid van de luchtzakken wordt eigenlijk alleen gezien als er luchtzakempyeem met indikking van de pus ontstaat.

#### *Listeria monocytogenes*

Listeriose bij het paard is zeer zeldzaam en komt waarschijnlijk uitsluitend voor bij kuilvoeding. Epitheelbeschadigingen van de wang of mondholte kunnen het binnendringen van *Listeriabacteriën* faciliteren. Daarna vindt axonaal transport plaats in de sensibele trigeminus takken, waarna het metencephalon wordt bereikt.

Klinische verschijnselen passen bij een multifocale meningo-encefalitis en bestaan uit gedragsveranderingen, manegebewegingen, dringen en convulsies. De diagnose wordt gesteld aan de hand van liquoronderzoek. In de cytologie wordt een neutrofiële pleocytose gezien. Verder is de eiwitconcentratie verhoogd en kan een

bacteriekweek positief zijn (de kweek duurt echter lang en heeft voor de individuele patiënt daarom weinig zin).

#### *Osteoarthropathie van het temporostylohyoid gewricht*

De primaire oorzaak kan de verbening zijn van een degenererend temporostylohyoid gewricht, waarbij microtrauma van het os temporale kan ontstaan. In dit vergevorderde stadium dringen bacteriën, zeer frequent *S. equi zooepidemicus*, vanuit de luchtzakken dit gebied binnen en veroorzaken initieel een plaatselijke encefalitis met meningitis. In de meeste gevallen is het os petrosum met daarin het evenwichtsorgaan direct betrokken en houdt het paard zijn hoofd scheef. Ook is het mogelijk dat het probleem begint met een oorontsteking die verder naar binnen doordringt. Ook dan wordt vaak hoofdschudden gezien en het plotseling optreden van een 'head-tilt', mogelijk gecombineerd met een pathologische nystagmus.

Initieel is er pijn met eten en proppen maken (bij een compleet normaal aspect van de kiezen). Ook is het voor het paard pijnlijk om aan de teugel gereden te worden en kan veel

verzet optreden bij het rijden. Hoofdschudden, een vorm van ontzien, wordt waargenomen in de eerste stadia. De diagnose wordt gesteld door endoscopie van de luchtzakken (waarbij een verdikking van het distale stylohyoid wordt gezien en er op het moment dat het paard slikt geen beweeglijkheid is in het stylohyoid). Ook röntgenfoto's (alleen bij duidelijke gevallen), CT en liquoronderzoek kunnen bijdragen aan het stellen van de diagnose.

#### *Schedeltrauma of osteolyse van schedelbeenderen*

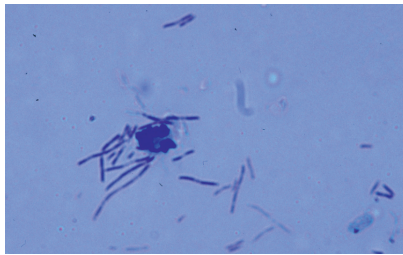
Een sinusinfectie, eventueel na uitwendig trauma, kan een zich langzaam uitbreidend lytisch proces in de schedelbeenderen met zich meebrengen. Hierbij ontstaat eerst een locale meningitis, die zich snel kan uitbreiden. De klinische verschijnselen zijn daarom niet specifiek. De schedel moet uitvoerig worden gepalpeerd op zoek naar verwondingen en crepitatie. De diagnose wordt gesteld aan de hand van klinisch onderzoek, beeldvormende technieken en liquoronderzoek.

#### *Osteomyelitis van wervels*

Bij veulens kan een enkele keer een osteomyelitis optreden in het kader van een *Rhodococcus equi*-infectie. Deze osteomyelitis kan zich bevinden in een wervellichaam dat door de osteolyse kan bezwijken onder de druk van een normale beweging. De ontstane druk op het ruggenmerg kan zich uiten in ataxie, dysmetrie, parese of paralyse.

Niet altijd zijn er op het bedrijf andere veulens met de respiratoire vorm van *Rhodococcus equi* en het veulen met de osteomyelitis hoeft niet per sé te lijden aan een respiratoire vorm van *R. equi*. De diagnose kan worden gesteld met behulp van beeldvormende technieken en soms liquoronderzoek. Eventueel kan men door een naaldaspiratie onder fluoroscopische begeleiding proberen een monster te nemen zodat het agens bepaald kan worden. Zie verder Leidraad 111 – respiratie.

Incidenteel kan osteomyelitis van de wervels ook voorkomen bij een



Liquor van een veulen met bacteriën en fagocyterende polymorfkernigen.

volwassen paard en vaker nog bij een bejaard paard. De bacterie is dan nog wel eens een *Mycobacterium*soort. De diagnose wordt meestal postmortaal gesteld. Onderzoek van de liquor laat een bacterieel proces zien. Klinische bevindingen wijzen op een focaal letsel van het ruggenmerg. Gezien de grootte van het paard kan een exacte locatie waarschijnlijk alleen maar worden gevonden met behulp van scintigrafie.

#### **Door bacteriën geproduceerde toxinen met neurologische gevolgen**

##### *Tetanusinfectie/-intoxicatie*

Dankzij de stelselmatige vaccinaties tegen tetanus is deze aandoening in Nederland zeldzaam geworden. Niet gevaccineerde dieren en veulens van niet-gevaccineerde merries lopen risico om deze aandoening te ontwikkelen. De sporen van *Clostridium tetani* kunnen via elke wond het lichaam van een paard binnendringen. Bij het pasgeboren veulen is de navel de meest voorkomende route van infectie. In een diepe wond kunnen anaerobe condities heersen, die leiden tot sporulatie, replicatie en plaatselijke toxineproductie. Er treedt een hematogene verspreiding op waarbij het toxine nagenoeg gelijktijdig meerdere sensibele axonen binnendringt en retrograad getransporteerd wordt naar het czs. Het toxine tast de interneuronen (cellen van Renshaw) aan, die de gelijktijdige contractie van antagonistische spiergroepen voorkomen. De binding van het toxine met de met neurotransmitter gevulde blaasjes in het interneuron is onomkeerbaar en dus moet de natuurlijke 'turn-over' van deze blaasjes, ongeveer veertien dagen, worden afgewacht.

Klinische verschijnselen zijn kaakklem, houterige gang, stijfheid,

protrusie van de membrana nictitans en toegenomen spiertonus. De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinische beeld en de anamnese (recente verwonding en gedurende een aantal jaren geen tetanusvaccinatie). De therapie bestaat uit donker opstallen, wondverzorging en behandeling met Na-penicilline en het toedienen van tetanusantitoxine (dit bindt echter uitsluitend het circulerende, niet gebonden toxine en passeert de BBB niet). Bij veulens kan intrathecale injectie van antitoxine via atlanto-occipitale punctie zinvol zijn. Verder is ook sedatie met acepromazine en/of diazepam mogelijk. Idealiter wordt voor alle medicatie (met uitzondering van acepromazine), parenterale voeding en vochttoediening een venecatheter gebruikt.

##### *Botulisme*

Botulisme wordt steeds vaker gezien in Nederland. De aantallen uitbraken per jaar lijken te zijn toegenomen door de introductie van kuil als ruwvoerbren voor het paard. Botulisme is geen infectie maar een vergiftiging. Doorgaans wordt voorgevormd toxine opgenomen met het voer.

Kuilgras is een veilig en stofarm alternatief voor hooi, maar als de kuil van slechte kwaliteit is, neemt het risico van een botulismevergiftiging toe. In de grond bevinden zich sporen van *Clostridium botulinum* of een sporehoudend kadaver kan in een baal kuil zijn terechtgekomen. Is het gras te nat of komt het tot uitgroei van bepaalde schimmels in het gras, dan verzuurt het product niet. De sporen van *C. botulinum* die zich op het gras bevinden, kunnen dan uitkomen en tenslotte kunnen er toxinen worden gevormd. Deze worden opgenomen via het spijsverteringskanaal en worden aanvankelijk hematogeen verspreid, waarna het toxine bindt aan de synaptische eindplaat van de motorneuronen. Hierdoor wordt het vrijkomen van acetylcholine geremd. Dit leidt tot verlammingen van allerlei spiergroepen en uiteindelijk van de ademhalingspijpen.

Het klinische beeld bestaat uit zwakte, langzame bewegingen, korte passen en veel liggen. De tong kan

makkelijk worden vastgepakt en uit de mond getrokken, en wordt door het paard pas na een aantal pogingen weer de mondholte ingetrokken. De paarden eten zeer langzaam of tonen dysfagie en/of regurgitatie. Perifere reflexen zijn duidelijk in kracht afgenomen en de staarttonus is afwezig.

Botulisme is een klinische diagnose. Bij een uitbraak op een bedrijf is meestal 'veel' toxine in omloop, wat onder andere kan worden aangetoond in ruwvoer, serum (minimaal 20 ml serum) en faeces. Bij overleden paarden kan als aanvulling nog de lever worden bemonsterd. Postmortaal onderzoek levert geen bijzonderheden op. Een antilichaamtiterstijging is een zeldzaamheid, omdat het toxine een zeer 'klein' en weinig immunogeen molecuul is.

De overlevingskansen zijn in grote mate afhankelijk van de hoeveelheid opgenomen toxine en het karakter van het paard. Toxine dat nog niet aan de motorische eindplaat is gebonden, kan met behulp van een antitoxine worden geneutraliseerd. Het directe klinische effect daarvan is echter gering. Het al gebonden toxine blijft aanwezig en bij een paard met klinische verschijnselen is de hoeveelheid vrij circulerend toxine gering.

De belangrijkste preventieve maatregel voor alle aanwezige

paarden op een bedrijf is het vervangen van het ruwvoer.

#### VIRALE AANDOENINGEN MET NEUROLOGISCHE VERSCHEIJNINGSVORM

De wereldwijd meest voorkomende virale neurologische aandoeningen bij het paard worden veroorzaakt door het rabiësvirus en verschillende flavi- en togavirussen. Van de flavivirussen zijn bij het paard West-Nijlvirus en het Japanse encefalitisvirus het meest bekend. Tot de togavirussen behoren de Amerikaanse encefalitisvirussen: Eastern, Western en Venezuelan encefalitisvirus. Flavi- en togavirussen gebruiken een insect-vector om van een reservoirdier bij het paard te komen. In Nederland zijn deze virussen tot nu toe echter niet gediagnostiseerd.

Wereldwijd wordt ook de neurologische vorm van het equine herpesvirus type 1 (EHV-1), equine herpesvirusmyelo-encefalopathie, gevreesd. Het aantal paarden dat jaarlijks neurologische verschijnselen ten gevolge van EHV-1 ontwikkelt, is echter klein vergeleken met de andere groepen virussen. Toch is EHV-1 op dit moment in Nederland de enige virale neuro-encefalopathie bij het paard.

Virale encefalopathie kan een heel wisselend symptomenbeeld geven. Omdat het een infectieuze aandoe-

ning is, zijn er vaak meerdere paarden gelijktijdig betrokken en kunnen deze bijvoorbeeld koorts vertonen. Spierfasciculaties en hyperaesthesie zijn verder de meest voorkomende klinische verschijnselen. Onderzoek van de liquor is het belangrijkste diagnostische hulpmiddel.

#### Onderzoek van de liquor

Vele virale encefaliden geven vergelijkbare liquorafwijkingen: een toename van rondkernige cellen (lymfocyttaire-mononucleaire pleocytose) en een toename van de eiwitconcentratie. Maar dezelfde veranderingen worden gezien bij een aantal immuungemedieerde aandoeningen en bij lymfomen met uitzaaiingen naar het CZS. EHV-1 geassocieerde myelo-encefalopathie geeft gezien de pathogenese geheel andere bevindingen in de liquor (zie hierna).

Virusspecifieke antilichaamdetectie is afhankelijk van de tijd tussen infectie van het CZS en het bemonsteren. Voor een aantal infecties kan PCR worden gebruikt, maar dit kan een valsnegatieve uitkomst geven. De monstergrootte die voor PCR wordt gebruikt, is zeer klein (ongeveer 5 µl) en omdat het continu geproduceerde liquor een duidelijk verdunnend effect heeft, kan een testuitslag valsnegatief zijn.

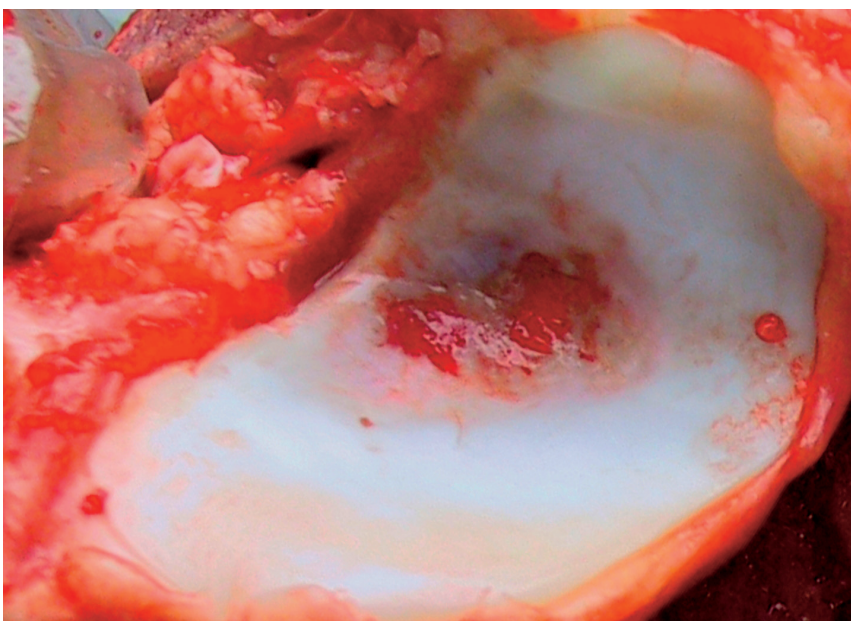
#### Specifieke virale verwekkers

Onder Nederlandse omstandigheden lijken de volgende virale aandoeningen belangrijk:

- EHV-1-geassocieerde myelo-encefalopathie (EHM);
- rabiësvirus;
- 'Borna Disease Virus'.

#### *EHV-1-geassocieerde myelo-encefalopathie (EHM)*

EHM komt in de meerderheid van de gevallen voor in de vorm van uitbraken. Het aantal klinische gevallen in Nederland is zeer klein. EHV-1-infecties komen wel regelmatig voor onder paarden, meestal subklinisch. Het is niet bekend welk percentage paarden na natuurlijke infectie een viraemie ontwikkelt en ziek wordt met neurologische verschijnselen en eventueel abortus. Koorts is echter een goede verklikker van de viraemie.



Ontsteking in halswervel als gevolg van *R. equi*-infectie. (Met dank aan Veterinaire Pathologie Utrecht)



Transversale CT-scan van het hoofd: opnamen van rostraal naar caudaal, ter plaatse van het temporohyoïdgewricht, plakdikte 5 millimeter, 5 mm van elkaar. Benige proliferatie van het stylohyoïd, bulla tympanica en het pars petrosa, ankylose van het temporohyoïdgewricht (zie pijl) (Verdegaal et al. Tijdschr Diergeneeskd 2003; 128: 760-766).

Recent is aangetoond dat een mutatie in het polymerasegen van EHV-1 voor een ander aminozuur codeert en dat deze mutatie duidelijk vaker wordt gevonden bij EHM-uitbraken dan bij abortusgevallen. De neuropathogene stammen van EHV-1 geven een hogere en een langer durende viraemie. Dit is aangetoond in een infectie-experiment, maar toch werden in deze groep paarden, geïnfecteerd met neuropathogene stammen, geen neurologische gevallen gezien. Er moeten dus nog andere factoren, bijvoorbeeld gastheerfactoren of bedrijfsfactoren, een rol spelen bij het ontstaan van de neurologische vorm van EHV-1.

Het is zeer onwaarschijnlijk dat jonge dieren en pony's tijdens een uitbraak EHM ontwikkelen. Ook tijdens uitbraken in andere landen (Verenigde Staten) viel op dat jonge paarden (jonger dan 5 jaar) gespaard bleven en in een serie infectie-experimenten waarbij pony's geïnfecteerd werden met neuropathogene stammen, bleven neurologische gevallen uit. EHM-uitbraken doen zich vaker voor tijdens de koelere perioden van het jaar (november tot en met april). Zelfs in volledig tegen EHV-1 gevaccineerde bestanden kan zich EHM voordoen.

Voorkómen van een grootschalige uitbraak van EHM is alleen mogelijk als het eerste geval van EHM, de index casus, in een vroeg stadium als zodanig wordt herkend en geïsoleerd. Helaas worden de neurologische verschijnselen voorafgegaan door viraemie en uitscheiding van virus via de luchtwegen. Er is dus een grote

kans dat er al virus circuleert op een bedrijf voordat isolatiemaatregelen kunnen worden genomen. Idealiter zou een paard met koorts altijd direct moeten worden geïsoleerd en zou de oorzaak van de koorts moeten worden vastgesteld (bijvoorbeeld influenza, EHV-1 of *S. equi equi*). Afhankelijk van de oorzaak van de koorts zou de duur van isolatie worden bepaald.

Toch is het nooit te laat een paard te isoleren. Mogelijk worden hierdoor grootschalige uitbraken voorkomen. Juist omdat EHV-1 zich slechts over korte afstanden verplaatst, blijft het zinvol zieke dieren te isoleren. Ook een strikte 'individuele' benadering van elk paard kan de uitbreiding van EHV-1 beperken (handschoenen, overall of plastic jas en hoofdbedekking). Ook individuele voetontsmettingsbakken met een virusdodende oplossing voor elke box zijn zinvol, mits goed schoongehouden.

Verder is het belangrijk te weten te komen welke paarden virus uitscheiden. Dagelijks temperatuur opnemen, met als uitgangspunt 'koorts duidt op uitscheiding', is hierbij een minimumvereiste en helpt bij het opsporen van de viraemische paarden. Paarden waarbij virus zich uitsluitend in de voorste luchtwegen vermeerdert, hoeven echter geen temperatuursverhoging te hebben. Maar deze paarden kunnen wel een schakel zijn om virus van het ene naar het andere paard over te brengen. Een goede maar dure methode is om van elk paard neusswabs te nemen en deze op virus te laten testen (door middel van PCR

bij de GD te Deventer).

De diagnostiek van EHM bestaat uit:

- verdachte paarden: PCR op neusswabs, serum verzamelen en invriezen (-20 graden Celcius) voor antistofbepaling in gepaarde sera (met minimaal twee tot drie weken tussentijd) van minimaal 15 procent van alle aanwezige paarden (GD, Deventer);
- paarden met koorts: PCR op neusswabs en lymfocyten (veneus bloed in EDTA);
- paarden met neurologische klachten: PCR op neusswabs en lymfocyten (veneus bloed in EDTA), liquoronderzoek (xanthochromie is de typische 'geel'-kleuring door afbraak van erythrocyten in de liquor, verder neemt de eiwitconcentratie toe) en pathologisch onderzoek van eventuele gestorven of geëuthanaseerde dieren.

Voor de therapie is de detectie van viraemische paarden belangrijk, omdat nog het één en ander kan worden gedaan vanuit een preventief oogpunt. Het is echter van geen van de behandelmethoden, die wereldwijd worden gebruikt en die hier in het kort worden samengevat, bekend of ze daadwerkelijk iets doen. Gezien het feit dat EHM eigenlijk niet goed kan worden opgewekt in een proefopzet, zijn allerlei therapeutische maatregelen nooit getest onder placebo-gecontroleerde omstandigheden.

Meerdere antivirale middelen hebben in in vitro-experimenten

effectiviteit bewezen. Farmacokinetische gegevens zijn voor het paard echter alleen beschikbaar voor het intraveneus toegediende aciclovir en het per os te verstrekken val-aciclovir. Deze middelen moeten met de eerste dag van koorts worden verstrekt om de viraemie te onderdrukken. Een behandeling moet minimaal tien dagen worden volgehouden. Andere opties zijn het verstrekken van niet steroïdale ontstekingsremmers (eenmaal daags) gevolgd door acetylsalicylzuur eenmaal daags. Deze combinatie van ontstekingsremmers voorkomt waarschijnlijk niet de infectie van endotheelcellen, maar beïnvloedt mogelijk de respons en de lokale bloedstollingcascade. Verder lijkt het zinvol om op een bedrijf alle paarden met EHM extra vitamine E te geven (5000 tot 8000 IU per dag).

Een aantal tips voor het omgaan met paarden met neurologische problemen zijn:

- strikte isolatie. De meeste neurologische patiënten scheiden nog steeds virus uit via de luchtwegen;
- beweging van atactische paarden. Een beperkte hoeveelheid beweging voor de ‘staande, maar atactische’ paarden heeft mogelijk een positieve invloed (tweemaal daags vijf tot tien minuten stappen met voldoende hulpkrachten; denk aan isolatie);
- blaasontsteking en blaas ledigen. Liggende paarden hebben een grote kans op aspiratiepneumonie; doorligplekken, thromboflebitiden en blaasontsteking. Een breed-spectrumantibioticum wordt ten zeerste aangeraden. Ook moet bij het paard tenminste twee tot driemaal daags de blaas worden gecatheteriseerd;
- omleggen. Het lijkt verstandig gedurende de eerste twee dagen geen pogingen te ondernemen om het paard te laten opstaan of te takelen. Wel moet het dier tenminste iedere zes uur worden omgelegd en moet de blaas voor het omleggen steeds worden gecatheteriseerd;
- in een broek zetten of sederen.

Als het paard voortdurend pogingen tot opstaan onderneemt, maar zich tijdens deze pogingen alleen maar uitput, moet het, als dat kan, in een broek worden gezet of worden gesedeerd. Effectief is een ‘continuous rate infusion’ met detomidine (0,02 mg/kg/uur). In deze gevallen moet echter ook parenterale voeding en intraveneus vocht worden toegediend, omdat deze paarden niet meer zelfstandig kunnen eten of drinken. Enkele dagen nadat de verlamningsverschijnselen zijn opgetreden, kan worden geprobeerd het paard met ondersteuning te laten opstaan. Een ‘broek’ is hierbij een belangrijk hulpmiddel. Voordat het paard ‘in de broek gaat’, moet eventueel toegediend detomidine worden geantagoneerd met atipamezol, en moet de blaas worden gecatheteriseerd.

#### Rabiës

Rabiës is dankzij een uitgebreide vaccinatiecampagne van vossen en andere mogelijke dragers van dit virus in Midden-Europa zeer sterk teruggedrongen. Maar omdat rabiës een duidelijk zoönotisch potentieel heeft en de incubatietijd van twee tot vier weken een transport van een geïnfecteerd individu binnen de EU mogelijk maakt, volgen hieronder enkele opmerkingen.

Het rabiësvirus wordt overgebracht via de beet van een rabide dier en dringt perifeer het zenuwstelsel binnen. Het bereikt het czs via axonaal transport. De incubatietijd wordt bepaald door de afstand tot het czs. Bij een beet in een achterbeen duurt het veel langer voor het czs bereikt wordt dan bij een beet in bijvoorbeeld de hals. Klinisch kan rabiës zich op heel verschillende manieren presenteren. De Engelse uitspraak ‘Rabies can present like anything’ maakt dat duidelijk. Het begint vaak met subtiele gedragsveranderingen, maar koliek, ataxie en parese zijn gangbare verschijnselen op het moment van presentatie. Rabiës is altijd progressief en een paard met rabiës verbetert niet. Een bruikbare klinische vuistregel is dan ook dat als

een paard in vijf dagen ook maar enigszins verbetert, de kans uitermate klein is dat er sprake is van rabiës. De derde fase van rabiës, de zogenaamde centrifugale fase, treedt bij het paard pas zeer laat op. Dit is het moment waarop het virus via zenuwbanen wordt getransporteerd naar perifere organen, waaronder de speekselklieren. Eigenlijk sterven alle paarden al voor deze fase. Speeksel bevat daarom meestal geen virus. Niettemin worden bij bevestiging van rabiës alle betrokkenen uitgenodigd voor een ‘post-exposure’-vaccinatie. Bij rabiësverdenking is het dus verstandig een logboek bij te houden waarin iedereen die met de patiënt contact heeft gehad, moet tekenen.

De diagnose rabiës is antemortem buitengewoon moeilijk. Liquoronderzoek toont een rondkernige pleocytose aan met toename van de eiwitconcentratie. Een immunofluorescentietest kan positief zijn, maar is echter vaak valsnegatief. Postmortaal wordt de diagnose gesteld via een directe immunofluorescentietest op hersenmateriaal. Er is geen therapie voor rabiës en de aandoening is aangifteplichtig.

#### ‘Borna Disease Virus’

Het bornavirus veroorzaakt een mysterieuze encefalitis bij paarden: ‘Borna Disease’ (BD). Hoewel in Europa, Japan en ook in de Verenigde Staten serumantilichamen tegen ‘Borna Disease Virus’ (BDV) worden gevonden, komt de ziekte slechts voor in een geografisch zeer beperkt gebied. BD wordt alleen gezien in Midden- en Zuid-Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk, Liechtenstein en de Tsjechische Republiek. Een spitsmuissoort lijkt te fungeren als vector en als reservoir. Bij een uit bovengenoemde gebieden geïmporteerd paard zou BD kunnen voorkomen, omdat de incubatie tijd enkele weken kan zijn.

Het virus veroorzaakt een encefalitis waarvan de klinische verschijnselen gelijkenis vertonen met hepato-encefalopathie: manegebewegingen, dringen en loze kauwbewegingen op een pluk hooi waarbij dit niet naar de meer caudale pharynx en slokdarm verder wordt getransporteerd. Het

verloop van BD is altijd progressief, al is het doorgaans iets langzamer dan bij rabiës. De diagnose wordt gesteld op antilichamen in de liquor of postmortaal (PCR, antilichamen, histologie).

**PARASITAIRE AANDOENINGEN  
MET BETREKKING TOT HET  
ZENUWSTELSEL**

*Halicephalobus gingivalis* (*Halicephalobus* (*Micronema*) *deletrix*) en *Strongylus vulgaris* veroorzaken slechts zelden neurologische aandoeningen bij het paard. In de meeste gevallen worden deze aandoeningen postmortaal gediagnostiseerd, zeker als er geen liquoronderzoek is uitgevoerd. Pleocytose en eosinofilie kunnen verklippers zijn van een parasitaire aandoening, maar kunnen ook wijzen op een immuungemedieerde aandoening. Een enkele keer kunnen zelfs larvale stadia worden gezien in de liquor.

Bij de behandeling van parasitaire czs-infecties mogen geen avermectines (ivermectine, moxidectine) worden gebruikt. Bij een gesloten bloed-hersenbarrière komen deze onvoldoende in het czs terecht en zijn ze daardoor niet effectief. Bij een door ontsteking 'open' BBB kan het GABA-effect van de avermectines ongewenste bijverschijnselen geven. Fenbendazole (10 mg/kg eenmaal daags gedurende vijf dagen) lijkt een betere

keuze. Er zijn echter geen gegevens bekend over de farmacokinetiek en het doordringend vermogen in het czs. Omdat de parasieten bij behandeling massaal kunnen afsterven, is er een grote kans op een heftige ontstekingsreactie. Daarom kunnen deze paarden ook worden behandeld met corticosteroiden (dexamethason: 0,1 mg/kg eenmaal daags). Als er hersenoedeem ontstaat, kan deze met mannitol (1 g/kg drie- tot viermaal daags) worden behandeld.

**SCHIMMELINFECTIES/  
INTOXICATIES MET BETREKKING  
TOT HET ZENUWSTELSEL**

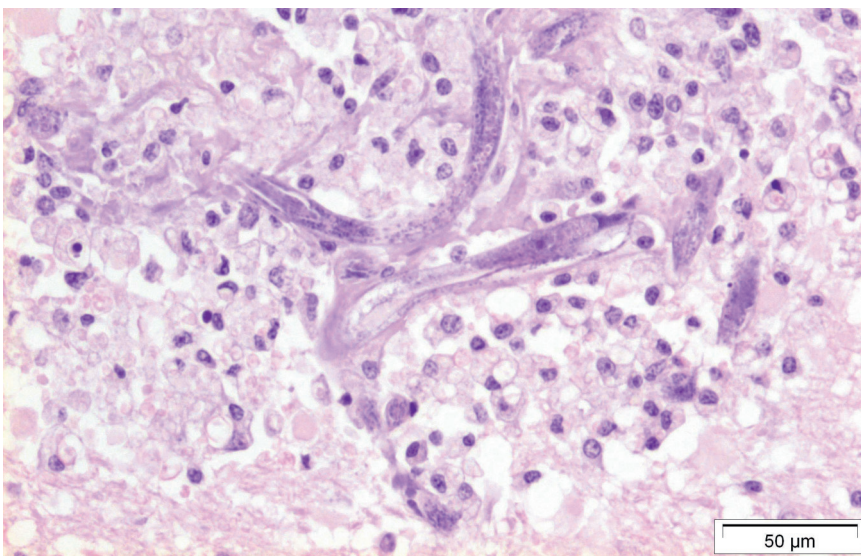
Er bestaat in Nederland een toenemend probleem met de endofyt *Neotyphodium lolii*. Oorspronkelijk werd graszaad besmet met deze endofyt in Nederland geïmporteerd voor de graszaadproductie voor sportvelden. In toenemende mate bevatten echter ook weilanden en grasland bedoeld voor hooiproductie Engels raaigras dat met deze endofyt is geïnfecteerd. Tijdens de late groeifase van de grassoort en tijdens specifieke weersomstandigheden zoals een hete droge zomer produceert de endofyt giftige stoffen, voornamelijk lolitrem B. Dit toxine blijft aanwezig na de droogfase van het gras, maar ondergaat geleidelijke (microbiële) afbraak. Hoe droger en hoe beter de kwaliteit van de hooiopslag, hoe langer het

toxine aanwezig blijft. Waarschijnlijk wordt lolitrem B tijdens het fermentatieproces van gras naar kuil snel afgebroken. Lolitrem B-opname is daardoor sterk geassocieerd met weidegang in weilanden met een hoog percentage geïnfecteerde grasplanten of met het voeren van relatief vers hooi van geïnfecteerd Engels raaigras.

Lolitrem B beïnvloedt de functie van de basale ganglia en de connecties met het cerebellum op een reversibele manier. De voornaamste verschijnselen zijn spiertremoren, intentietremoren van hoofd en hals, nystagmus, dysmetrie met voornamelijk een hypermetrie en startproblemen (initiatie van een beweging). Dit klinische beeld wordt ook wel aangeduid als 'rye grass staggers'.

De diagnose wordt gesteld op het klinische beeld, zo mogelijk in combinatie met het aantonen van toxinen in een hooimonster. De bepalingmethode via HPLC is tijdrovend en arbeidsintensief, maar kan worden uitgevoerd door de afdeling VFFT van het departement Gezondheidszorg Paard (na afspraak met prof. dr. J. Fink). Wanneer het geïnfecteerde hooi wordt vervangen, verdwijnen de klinische verschijnselen binnen een aantal dagen. Verdere therapie is niet noodzakelijk.

L.S. Goehring is verbonden aan het Department of Clinical Sciences van het College of Veterinary Medicine van de Colorado State University te Fort Collins, Colorado, USA, C.M. Butler en M.M. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan werken bij het departement Gezondheidszorg Paard van de faculteit Diergeneeskunde van de Universiteit Utrecht, T.J. Daha is adviseur van de werkgroep Infectiepreventie van het Leids Universitair Medisch Centrum, D.C.K. van Doorn, E. van Duijkeren en D.J. Houwers zijn werkzaam bij het departement Infectieziekten en Immunologie, afdeling Klinische Infectiologie van de faculteit Diergeneeskunde aan de Universiteit Utrecht, T.T.J.M. Laan werkt bij Lingehoeve Diergeneeskunde te Lieden, C. van Maanen is verbonden aan de GD te Deventer en T. Picavet is verbonden aan Dierenkliniek de Bosdreef te Moerbeke-Waas, België.



Granulomateuze encephalitis in de medulla oblongata met centraal gelegen enkele lengtedoorsneden door een tweetal *Halicephalobus gingivalis*-larven (Boswinkel et al. Tijdschr. Diergeneeskd 2006; 131: 74-80).