

# Kongenitaler Tremor und zerebelläre Hypoplasie bei Ferkeln nach Behandlung der Mutterschweine mit Neguvon während der Trächtigkeit

Autor(en): **Fatzer, R. / Häni, H. / Scholl, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **123 (1981)**

PDF erstellt am: **25.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-588844>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 123, 29–36, 1981

Aus dem Institut für vergleichende Neurologie<sup>1</sup>,  
dem Institut für Tierpathologie<sup>2</sup> und der Abteilung für Schweinekrankheiten<sup>3</sup>  
an der Nutztierklinik der Universität Bern.

## **Kongenitaler Tremor und zerebelläre Hypoplasie bei Ferkeln nach Behandlung der Mutterschweine mit Neguvon® während der Trächtigkeit**

von R. Fatzer<sup>1</sup>, H. Häni<sup>2</sup> und E. Scholl<sup>3</sup>

Kongenitaler Tremor mit Kleinhirnhypoplasie in Zusammenhang mit der Behandlung von Muttersauen mit Neguvon® während der Trächtigkeit wurde in Schweden (Bölske et al., 1978) und in Dänemark (Knox et al., 1978, 1980) beschrieben. Typisch war eine proportionale Hypoplasie des Cerebellums. Das Krankheitsbild entwickelte sich, wenn die Muttertiere zwischen 45. und 63. Trächtigkeitstag behandelt wurden und war experimentell reproduzierbar (Knox et al., 1978, 1980). Im Frühjahr 1980 konnten wir einen Ausbruch von kongenitalem Tremor in einem schwedisch sanierten Vermehrerbetrieb des Schweinegesundheitsdienstes beobachten. In diesem Betrieb werden 80 Zuchtsauen gehalten und die jährlich anfallenden ca. 1600 Ferkel gemästet.

### **Bestandesgeschichte und klinische Erscheinungen**

Im Schweinebestand des R.M. in W. wurde im Februar 1979 enzootische Pneumonie festgestellt. Seither traten vermehrt Durchfälle bei Ferkeln und ein zunehmender Räudebefall bei allen Tieren auf. Die Räude wurde mittels Waschungen mit phosphorsäureesterhaltigen Präparaten bei den Muttersauen und Ferkeln bekämpft. Wegen des grossen Arbeitsaufwandes und der angeblich ungenügenden Wirkung der Waschbehandlung ordnete ein von auswärts zugezogener, «nomadisierender» Tierarzt den peroralen Einsatz von Neguvon® in einer Dosierung von 5 gr je 100 kg Körpergewicht bei allen Sauen und Zuchtebern an.

Am 7.2.80 erhielten sie nach Schätzung des Körpergewichtes die entsprechende Menge des Präparates über das Futter gestreut im Trog. Etwa 30 Minuten später zeigten mehrere Tiere vermehrt Speichelfluss und Schwanken.

#### *Gruppe I*

Zwischen 12. und 18.3.80 warfen 11 Sauen 133 lebende Ferkel (Ø 12 Stück pro Wurf). Die Trächtigkeitsdauer betrug durchschnittlich 113 Tage. Der Neguvoneinsatz war zwischen 75. und 79. Trächtigkeitstag erfolgt.

<sup>3</sup> Korrespondenzadresse: Dr. E. Scholl, Postfach 2735, CH-3001 Bern

*Gruppe II*

In der Zeit vom 29.3. bis 6.4.80 ferkelte eine zweite Gruppe von 13 Tieren ab. Es wurden 143 Ferkel geboren, wovon deren drei tot ( $\varnothing$  10,75 Ferkel pro Wurf). Die Trächtigkeitsdauer belief sich auf durchschnittlich 114,5 Tage. Neguvon® war also zwischen dem 56. und 63. Trächtigkeitstag verabreicht worden.

*Gruppe III*

Eine dritte Gruppe von 14 Sauen brachte zwischen 23. und 30.4.80 157 Ferkel ( $\varnothing$  11,2 Ferkel pro Wurf) zur Welt. Die Trächtigkeit dauerte 117 Tage. Neguvon® hatten die Sauen damit zwischen 34. und 41. Trächtigkeitstage erhalten.

Am 15.3.80 wurde der Bestandestierarzt zugezogen, weil alle Ferkel der ersten Sauengruppe schwere zentralnervöse Erscheinungen zeigten, die vorerst keiner Krankheit zugeordnet werden konnten. Deshalb leitete er unverzüglich eine Untersuchung auf Morbus Aujeszky ein. Weil gleichzeitig bei einem Zuchteber Lahmheit, Erosionen am Kronsaum hinten beidseits, Fieber von 40,2 °C und Inappetenz beobachtet wurden, erfolgte auch eine Abklärung bezüglich Maul- und Klauenseuche. Beide Krankheiten konnten ausgeschlossen werden.

Die Ferkel der ersten Gruppe zeigten von Geburt an Muskelzittern am ganzen Körper, Schütteln und drehende Bewegungen des Kopfes. Das Zittern war auch in Ruhe vorhanden. Es verstärkte sich jedoch bei Bewegung und Aufregung. Viele Ferkel wiesen einen steifen, hoppelnden Gang auf. Andere vermochten nicht, sich vorwärts zu bewegen. Rückwärtstreten und nach kurzer Zeit Absitzen waren häufig zu beobachten. Oft lagen die Ferkel mit gespreizten Hinterbeinen und ruhten vorne auf den Carpi. Bei den meisten fehlte der Saugreflex, weshalb die Milchaufnahme stark gestört oder verunmöglicht war. Nach zehn Tagen waren alle Ferkel verendet oder wegen Dehydratation und Entkräftung eliminiert.

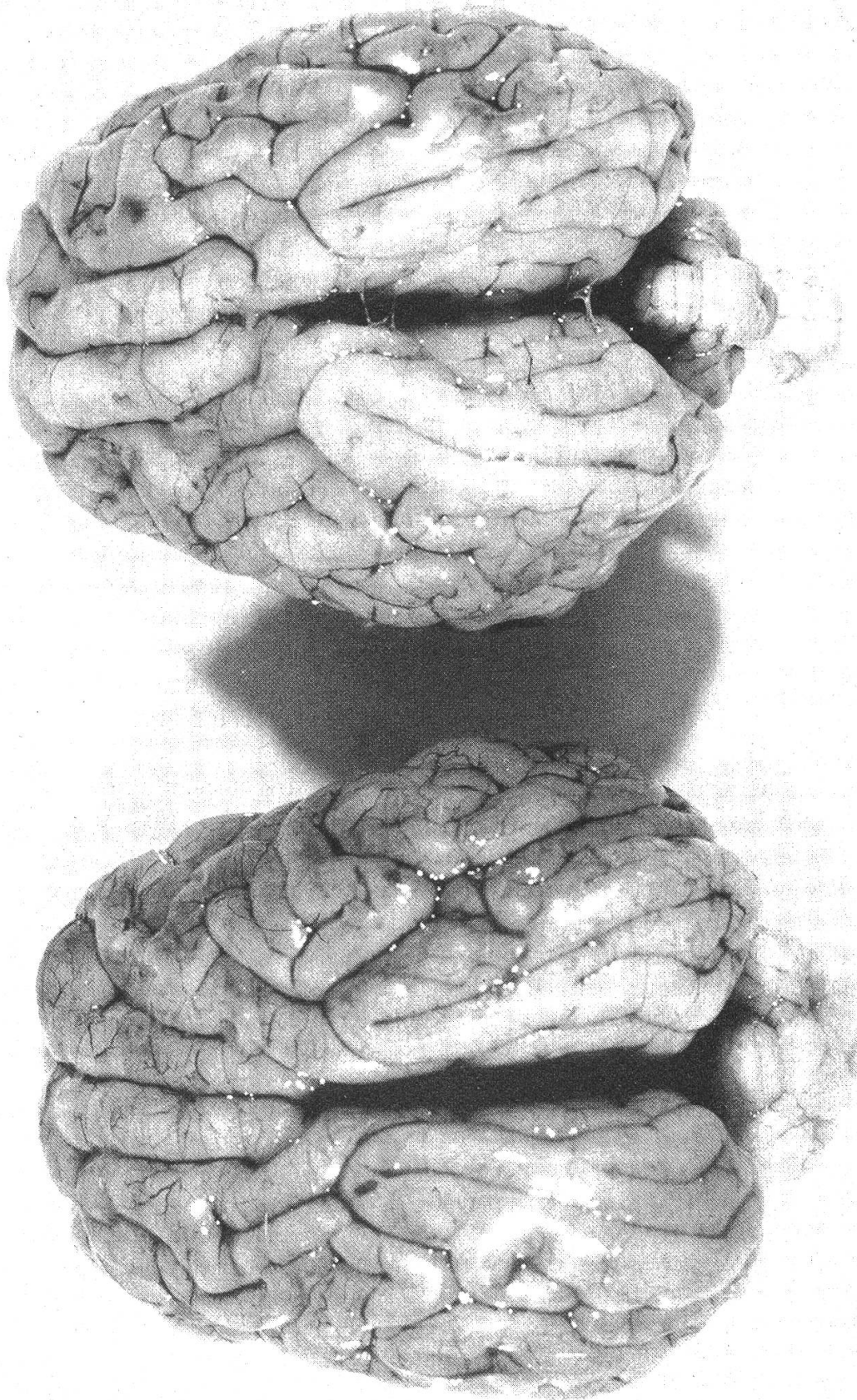
Bei den Ferkeln der zweiten und dritten Sauengruppe traten die gleichen Erscheinungen wie bei jenen der ersten auf. Jedoch war die Intensität der nervösen Störungen weniger ausgeprägt. Bei etwa 20 Prozent der Tiere fehlten Krankheitssymptome. Die Überlebensdauer der Ferkel der beiden Gruppen stieg auf vier bis sechs Wochen. Die restlichen Tiere mussten aber wegen mangelhafter Gewichtszunahme ebenfalls getötet werden.

**Pathologisch-anatomische Befunde**

Die ersten neugeborenen Ferkel, die zur Untersuchung kamen, stammten aus verschiedenen Würfen der Gruppe 1. Sie waren durch Schlag auf den Kopf getötet worden; daher konnte das Zentralnervensystem nicht untersucht werden. Bei der Sektion fanden sich leerer Magen und leichtes Untergewicht (0,8–1,0 kg). Die Diagnose lautete «Hypoglykämie» und der wahre Krankheitsgrund wurde nicht erkannt. 5 Tage später wurden 4 weitere Ferkel aus einem Wurf der Gruppe 1 mit typischen

---

Abb. 1 Kleinhirnhypoplasie bei zwei neugeborenen Ferkeln eines während der Trächtigkeit (70.–75. Trächtigkeitstag) mit Neguvon® behandelten Muttertieres; gradueller Unterschied.



Symptomen lebend eingeliefert. Die Sektion ergab an den inneren Organen keine Veränderungen, der Magen war bei allen Tieren leer, der Dickdarm enthielt Mekonium. 2 Ferkel waren untergewichtig (0,8 kg).

Das Zentralnervensystem konnte insgesamt von 11 Ferkeln beiderlei Geschlechts untersucht werden. 7 davon stammten aus der Gruppe 2 und wiesen trotz schwerer klinischer Symptome weder makroskopische noch histologische Veränderungen auf. Bei der oben erwähnten Gruppe von 4 Ferkeln war jedoch schon makroskopisch eine Kleinhirnhypoplasie zu beobachten, wobei der Grad der Reduktion etwas variierte (Abb. 1; vgl. Abb. 2).

Das histologische Bild ist recht einheitlich, wiederum lediglich mit quantitativen Unterschieden. Auf den ungefähr durch die grösste Ausdehnung von Cerebellum und Pons angelegten Frontalschnitten sind bei allen Tieren die Hemisphären stärker betroffen als der Wurm. Auffallend ist ein unsystematischer Wechsel von normalen und hypoplastischen Rindenbezirken (Abb. 3, 4). Meist tritt Hypoplasie dort auf, wo die äussere Körnerschicht fehlt, und kann alle Schichten (Molekularis, Purkinjezellschicht, innere Körnerschicht) oder die Purkinjezellschicht allein betreffen; sie kann ganze Läppchen oder nur Anteile davon umfassen, in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Defekts der äusseren Körnerschicht (Abb. 3). Hypoplasie kann aber ausnahmsweise auch auftreten an Orten, wo die äussere Körnerschicht unversehrt erscheint, oder andererseits können normale Rindenbezirke keine äussere Körnerschicht aufweisen. Selten finden sich vakuolisierte oder degenerierte Purkinjezellen. Wo die Purkinjezellen ganz fehlen, bildet die Bergmann-Glia einen breiten Saum zwischen Molekularis und innerer Körnerschicht. Stellenweise sind auffallend viele Golgizellen in der inneren Körnerschicht zu beobachten.

Besonders bei den 2 Ferkeln mit makroskopisch stark ausgebildeter Kleinhirnhypoplasie liegen Verschmelzungen mehrerer Rindenläppchen zu grösseren Lappen mit nur andeutungsweise gyrierter Oberfläche vor. Die Kuppen dieser «Gyri» zeigen meist normalen Rindenaufbau, unterbrochen in den seichten «Sulci», wo auch die äussere Körnerschicht reduziert ist (Abb. 5).

Das Kleinhirnmark ist im Vergleich zu normalen gleichaltrigen Ferkeln sehr zellreich; bei den Zellen handelt es sich vorwiegend um Astrozyten, aber auch Mikroglia.

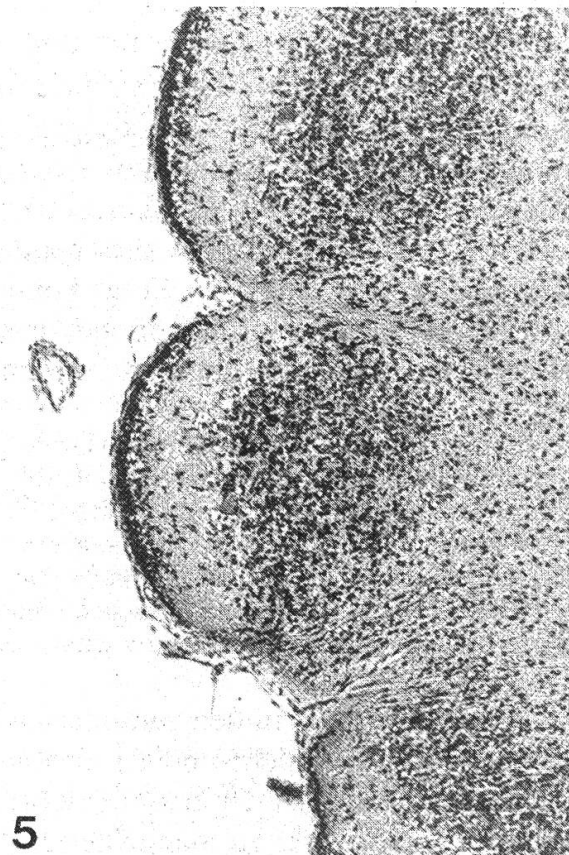
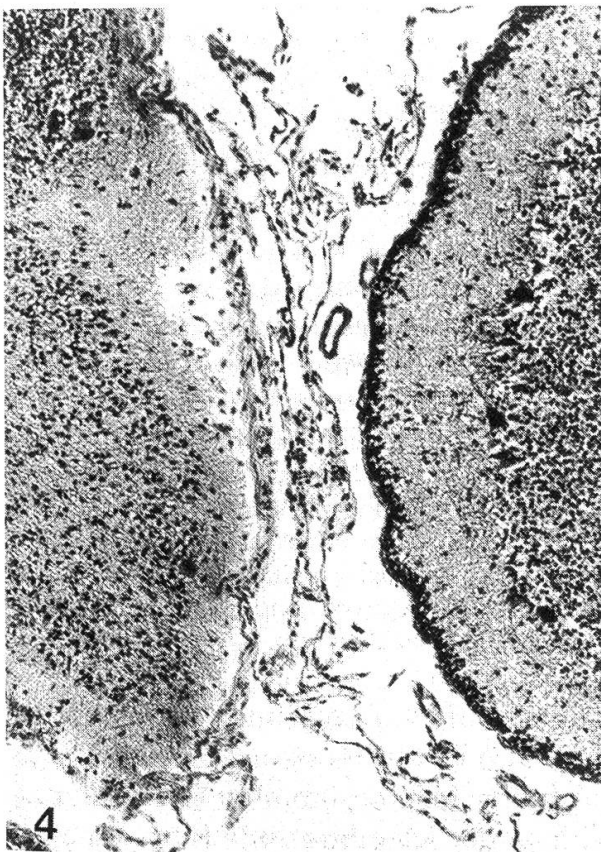
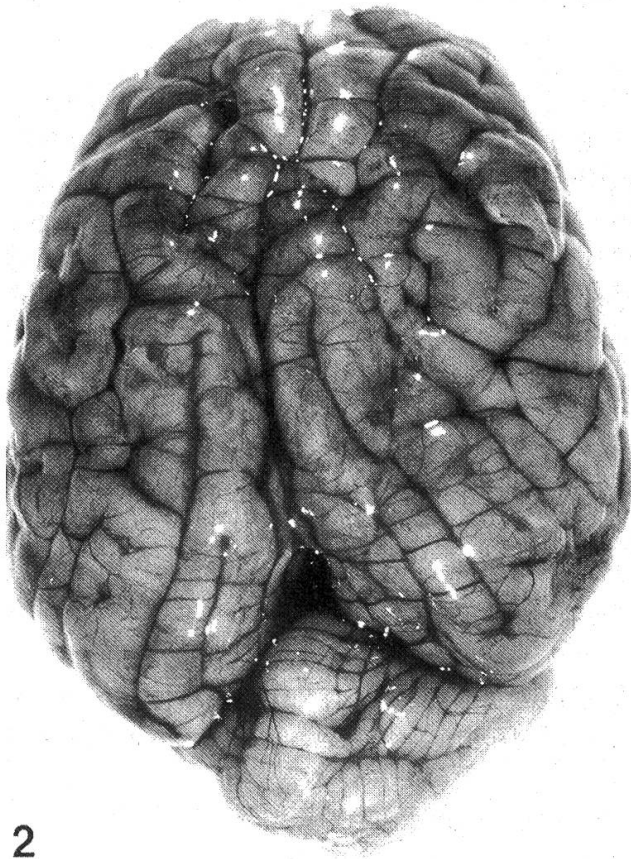
Grosshirn und Rückenmark sind unverändert. In den Spezialfärbungen zur Darstellung des Myelins (Luxol-Cresyl, Luxol-Silbernitrat nach Holmes) sind keine Abweichungen feststellbar.

Abb. 2 Normales Gehirn eines eintägigen Ferkels.

Abb. 3 Kleinhirn eines neugeborenen Ferkels mit Hypoplasie; unsystematischer Wechsel von normalen und hypoplastischen Bezirken, letztere meist in Zusammenhang mit fehlender äusserer Körnerschicht. Luxol – Cresyl, schwache Vergr.

Abb. 4 Kleinhirnrinde eines neugeborenen Ferkels; linkes Läppchen hypoplastisch, rechtes «normal». HE, mittlere Vergr.

Abb. 5 Kleinhirnrinde eines neugeborenen Ferkels mit Hypoplasie; Verschmelzung mehrerer Läppchen zu einem grösseren mit andeutungsweise Gyrierung; auf den Gyri mit äusserer Körnerschicht normale, in den Sulci hypoplastische Rinde. HE, mittlere Vergr.



### Diskussion

Das Erscheinungsbild des kongenitalen Tremors kann unterschiedlich sein. Die neugeborenen Ferkel zeigen feines Zittern bis grobe Zuckungen. Der ganze Körper, vorwiegend der Kopf oder die Gliedmassen können betroffen sein. Nachhandschwäche, Ataxie verschiedenen Grades und Hüpfbewegungen mit den Hinterbeinen werden beobachtet. Die Ferkel können oft keine Milch aufnehmen und sterben an Hypoglykämie. Haben sie jedoch die ersten 4–5 Tage überlebt, ist die Prognose in der Regel günstig (*Stromberg, 1975*). Dieser Symptomenkomplex ist unter mehreren Namen bekannt: Kongenitaler Tremor, Myoclonia congenita, Zitterkrankheit, Zitterkrampf; alles Bezeichnungen, welche die Ataxie-Komponente unberücksichtigt lassen.

Bekanntlich unterscheidet man 6 Typen des kongenitalen Tremors beim Ferkel: Typen A I–V mit licht- und elektronenmikroskopischen sowie biochemischen Veränderungen im Zentralnervensystem, und Typ B ohne morphologisch oder biochemisch fassbare Alterationen. Wir verweisen auf die einschlägige Literatur (Übersichten: *Done, 1976, 1977*; Typ A III: *Harding et al., 1973, Patterson et al., 1972, Blakemore et al., 1974*; Typ A IV: *Patterson et al., 1973, Blakemore und Harding, 1974*).

Nach Untersuchungen in den USA (*Maré und Kluge, 1974*) kann Myoclonia congenita mit Hypomyelinogenesis auch bei einer Infektion in utero mit dem Aujeszky-Virus auftreten.

Im vorliegenden Fall zeigen vor allem Bestandesgeschichte sowie klinischer Verlauf, dass es sich um eine Intoxikation der Ferkel in utero mit Neguvon® gehandelt hat, wie von *Knox et al. (1978, 1980)* beschrieben. Vergleicht man diese durch Neguvon® intrauterin verursachte Störung des Zentralnervensystems mit den bisher bekannten Formen der Zitterkrankheit der Ferkel (*Done, 1977*), unterscheidet sie sich zumindest klinisch nicht vom kongenitalen Tremor der Typen A I–V und Typ B. Pathologisch-anatomisch muss bei den 4 Ferkeln mit Kleinhirnhypoplasie an den Typ A I, eine Infektion mit Schweinepestvirus gedacht werden. Diese Aetiologie ist aber anamnestisch mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschliessen. Ein weiterer Hinweis, dass Schweinepest nicht in Frage kommt, ist die normale, dem Alter der Ferkel entsprechende Myelinisierung, die bei intrauteriner Schweinepestinfektion vor allem im Hirnstamm und Rückenmark mangelhaft ist (*Done und Harding, 1967*).

Die Kleinhirnhypoplasie ihrerseits weist grosse Ähnlichkeit mit den Beschreibungen von *Done und Harding (1967)* auf (vgl. Abb. 3 mit Abb. 3 B der zitierten Arbeit), jedoch wird in Zusammenhang mit Schweinepest wiederholt betont, dass vor allem der Kleinhirnwurm betroffen sei, während in unserem Material die Hemisphären stärkere Veränderungen aufweisen; allerdings wurde die Feststellung in der Literatur anhand von Sagittalschnitten gemacht, während wir mit Frontalschnitten arbeiten. Die topographischen Unterschiede zwischen Neguvon- und Schweinepest-induzierter Kleinhirnhypoplasie könnten schnittbedingt und nicht tatsächlich sein.

Histologisch ist in den veränderten Kleinhirnen die Verknüpfung von Fehlen der äusseren Körnerschicht und Rindenhypoplasie auffallend. Es ist anzunehmen, dass Neguvon® die Zellen der äusseren Körnerschicht in einem bestimmten Entwicklungsstadium hemmt, was zu mangelhafter Ausbildung der Kleinhirnrinde führt, eine Pa-

thogenese, die auch für andere toxische Stoffe experimentell bei Labortieren ermittelt wurde (Jones und Gardner, 1976; Yamano et al., 1978).

Neguvon® ist ein organisches Phosphorsäureester-Präparat, also ein Cholinesterase-Blocker. Vergiftungserscheinungen cholinergischer Natur bei Tieren sind bekannt und wurden in der Broschüre der Firma Bayer/Leverkusen über Neguvon® immer aufgeführt. Teratogene Wirkungen wurden jedoch in den älteren Auflagen nicht erwähnt. Auf den jetzigen Merkblättern steht in Normaldruck: «Besonderer Hinweis: Zuchtsauen während der Trächtigkeit nur äusserlich behandeln». In den bisher erschienenen Mitteilungen wurde angenommen, dass es auf das Trächtigkeitsstadium zur Zeit der Verabreichung des Medikaments an die Muttersauen ankäme, ob diese pathogene Wirkung manifest würde; nur Sauen, die zwischen dem 45. und 63. Trächtigkeitstag behandelt worden waren, erzeugten kranke Würfe (Knox et al., 1978, 1980). Dies trifft in unserem Fall nicht zu; die Mutter der 4 Ferkel mit Kleinhirnhypoplasie hatte Neguvon® zwischen dem 70. und 75. Trächtigkeitstag erhalten, und Ferkel von Müttern, denen das Medikament in einem viel früheren Stadium verabreicht worden war, zeigten schwere klinische Symptome, die allerdings pathologisch-anatomisch bei lichtmikroskopischer Untersuchung keine Erklärung fanden. Dies ist dem kongenitalen Tremor vom Typ B (Done, 1976) vergleichbar. Es bliebe abzuklären, ob auch diese Art der Schädigung durch Neguvon® reproduzierbar sei, ob die Symptome mit der Zeit verschwinden würden und ob biochemisch und elektronenmikroskopisch metabolische resp. ultrastrukturelle Veränderungen des Myelins nachweisbar wären.

An der Herbsttagung der Europ. Gesellschaft für Veterinärpathologie in Gent (16.–19.9.1980) berichtete J.T. Done, Weybridge GB, über biochemische Untersuchungen an weisser Substanz von Kälbern nach intrauteriner experimenteller Infektion der Muttertiere mit Boviner Virusdiarrhoe. Diese Technik erwies sich als sehr sensibel und vermochte Abweichungen von der Norm aufzudecken, bevor morphologische Störungen der Myelinisation erfassbar wurden (Addendum S. 12).

### Zusammenfassung

In einem Schweinebestand wurden sämtliche Tiere, auch trächtige Sauen, peroral mit Neguvon® gegen Räude behandelt. In der Folge starben ein Grossteil der neugeborenen Ferkel mit zentralnervösen Störungen wie Zittern, Ataxie und schlecht entwickeltem Saugreflex, oder mussten getötet werden. Pathologisch-anatomisch zeigten 7 von 11 untersuchten Gehirnen trotz schwerer klinischer Symptome keine Veränderungen, während bei 4 eine Kleinhirnhypoplasie feststellbar war. Die Myelinisierung war dem Alter entsprechend normal. Der Fall wird mit den wenigen Mitteilungen über Neguvon-induzierte Kleinhirnhypoplasie sowie den übrigen Formen des kongenitalen Tremors beim Ferkel verglichen. Die Ferkel mit Kleinhirnhypoplasie stammten von einem Muttertier, das zwischen dem 70. und 75. Trächtigkeitstag mit Neguvon® behandelt worden war, während in der Literatur als kritische Trächtigkeitsphase der 45. bis 63. Tag angegeben wird. Eine mögliche Pathogenese wird kurz diskutiert.

### Résumé

Dans un élevage de porcs tous les animaux, y compris les truies portantes, furent traités peroralement avec le Néguvon® contre la gale. Pendant le printemps suivant le traitement une grande part des porcelets nouveau-nés est morte ou fut tuée avec des symptômes nerveux comme tremblements, ataxie et incapacité de sucer. L'autopsie de 11 porcelets tués révéla un système nerveux cen-



tral normal malgré des symptômes cliniques sévères chez 7, tandis que 4 étaient atteints d'une hypoplasie cérébelleuse. La myélinisation était normale. Les données cliniques et anatomo-pathologiques sont comparées avec celles dans la littérature concernant les différentes formes de l'ataxie congénitale chez le porcelet. Les porcelets atteints d'hypoplasie cérébelleuse étaient nés d'une truie traitée avec Neguvon® entre le 70ème et 75ème jour de gestation, tandis que selon la littérature la phase critique tombe entre le 45ème et 63ème jour. Un mécanisme pathogénique possible de l'hypoplasie cérébelleuse causée par le Neguvon® est discuté brièvement.

#### Riassunto

In un allevamento di maiali tutti gli animali, comprese le scrofe gravide, furono trattati per via orale con Neguvon® per combattere la rogna. Successivamente una grande parte dei suinetti neonati sono morti o sono stati soppressi in conseguenza a disturbi riferibili ad alterazioni del sistema nervoso centrale, come tremito, atassia, mal sviluppato riflesso succhiatorio. 7 degli 11 cervelli esaminati non hanno mostrato alcuna lesione anatomo-patologica nonostante i gravi sintomi clinici; in 4 cervelli era constatabile una ipoplasia del cervelletto. Lo stato di mielinizzazione era normale in rapporto all'età degli animali. Il caso viene confrontato con le poche descrizioni di ipoplasia cerebellare da Neguvon® e con le restanti forme di atassia congenita nel suinetto. I suinetti affetti da ipoplasia cerebellare erano nati da una scrofa che era stata trattata con Neguvon® tra il 70° e 75° giorno di gravidanza, mentre la fase critica della gravidanza sarebbe compresa, secondo la letteratura, tra il 45° e il 63 giorno. Si discute una possibile patogenesi.

#### Summary

In a pig herd all the animals, also pregnant sows, were treated perorally with Neguvon® against mange. During the farrowing season following treatment a large number of newborn piglets died or had to be killed for nervous troubles such as trembling, ataxia and absence of sucking reflex. In spite of severe clinical symptoms 7 of the 11 brains submitted for examination did not show any anomaly, whereas in 4 cerebellar hypoplasia was present. Myelination was normal. Clinical symptoms and histologic features are compared with those described in the literature concerning the various types of congenital trembling in piglets. The piglets with cerebellar hypoplasia were from a litter of a sow treated with Neguvon® between days 70 and 75 of gestation, whereas according to the literature the critical gestational period lies between days 45 and 63. A possible pathogenetic mechanism of cerebellar hypoplasia induced by Neguvon® is briefly discussed.

#### Literatur

*Blakemore W.F.* et al.: Res. Vet. Sci. 17, , 174–178 (1974). – *Blakemore W.F.* und *Harding J.D.J.*: Res. Vet. Sci. 17, 248–255 (1974). – *Bölske G.* et al.: Nord. Vet. Med. 30, 534–537 (1978). – *Done J.T.*: Vet. Annual 16, 98–102 (1976); C.S.G. Grunsell and F.W.G. Hill, Edit.; Wright-Scientific, Bristol. – *Done J.T.*: Adv. Vet. Sci. Comp. Med. 21, 69–114 (1977). – *Done J.T.* und *Harding J.D.J.*: Excerpta Medica Int. Congress Series 173, Teratology, 112–118 (1967). – *Harding J.D.J.* et al.: Vet. Rec. 92, 527–529 (1973). – *Jones M.Z.* und *Gardner E.*: J. Neuropath. Expt. Neurol. 35, 413–444 (1976). – *Knox B.* et al.: Nord. Vet. Med. 30, 538–545 (1978). – *Knox B.* et al.: Tierärztl. Praxis 8, 171 – 177 (1980). – *Maré C.J.* und *Kluge J.P.*: JAVMA 164, 309–310 (1974). – *Patterson D.S.P.* et al.: J. Neurochem. 19, 2791–2799 (1972). – *Patterson D.S.P.* et al.: J. Neurochem. 21, 397–406 (1973). – *Stromberg M.W.*: Myoclonia congenita. In: Dunne H.W. and Leman A.D., Diseases of Swine, 4th edition; Iowa State University Press, Ames, Iowa (1975). – *Yamano T.* et al.: Acta Neuropathol. 44, 41–45 (1978).