



veterinary/ **focus** #28.2

Internationale Publikationen für den Kleintierpraktiker 2018 - \$10 / 10€

GENETIK UND GESUNDHEIT

Erhalt der genetischen Diversität: Warum das wichtig ist - Casey A. Knox und Katherine M. Lytle - S. 02

Klinische Anwendungen genetischer Tests - Jamie L. Freyer und Angela Hughes - S. 08

Das ABCB1-Gen bei Hunden -
Cynthia Cole - S. 14

Kupfer-assoziierte Hepatitis bei Hunden - Hille Fieten - S. 16

Persönliche Empfehlungen... Perianale Fisteln bei Hunden - Lindsay W. McKay - S. 21

Das Tom und Jerry Syndrom -
Mark Lowrie und Laurent Garosi - S. 27

Hereditäre Erythrozytenerkrankungen -
Urs Giger - S. 32

Flüssigbiopsie – Die Zukunft der Tumordiagnostik? -

Matthew Breen und Claire Wiley - S. 39

Rasseprädispositionen für Urolithiasis -
Doreen M. Houston und Anne-Marie Germain - S. 46

ENTDECKEN SIE IHR

ROYAL CANIN® FACHMAGAZIN ONLINE!

<http://vetfocus.royalcanin.com>



Jetzt unter <http://vetfocus.royalcanin.com> registrieren und alle Ausgaben kostenlos in 10 Sprachen downloaden.



Shutterstock



Shutterstock



Shutterstock



Shutterstock

DEMNÄCHST...

In der kommenden Ausgabe des *Veterinary Focus* beschäftigen wir uns mit verschiedenen Aspekten der Ernährung:

- **Ernährungsverhalten bei Katzen**
Jon Bowen, UK
- **Hunderassen und ihr Einfluss auf ernährungsassoziierte Erkrankungen**
Giacomo Biagi, Italien
- **Das Lewisburg Pet Health and Nutrition Center (PHNC)**
Sally Perea, USA
- **Die Rolle von Vitamin D bei Erkrankungen des Hundes**
Valerie Parker, USA
- **Diätetische Überlegungen bei Hunden mit chronischen Enteropathien**
Adam Rudinsky, USA
- **Trinkverhalten von Katzen**
Stefanie Handl, Österreich
- **Getreidefreie Tiernahrung – Gut oder schlecht?**
Maryanne Murphy, USA
- **Die Vorteile der Fütterung mit Feuchtnahrung**
Megan Shepherd und Jessica Benson, USA

VIELFÄLTIGKEIT IST DIE WÜRZE DES LEBENS

„When a man is tired of London, he is tired of life“

Das sagte Samuel Johnson, der berühmte Essayist, Moralist und Kritiker des 18. Jahrhunderts, ein Mann, der Vielfältigkeit schätzte und glaubte, die Stadt böte nahezu unbegrenzte Möglichkeiten für neuartige Unterhaltung, anregende Dialoge und motivierende Herausforderungen. Im Wesentlichen brachte er damit die Vorstellung zum Ausdruck, dass jeder Mensch Vielfältigkeit liebt, und damit hat er sicherlich Recht. Wir alle würden der Empfindung beipflichten, dass Vielfalt die Würze des Lebens ist und dass die Dinge sehr langweilig wären, wenn wir alle gleich wären.

Und so ist es auch mit unseren Gesellschaftstieren – einige Menschen mögen die langen Ohren eines Bassets, andere fühlen sich angezogen von den aufgerichteten Ohren eines Corgi; einige bewundern das seidig glänzende Fell einer Siamkatze, während andere das lange Haarkleid der Norwegischen Waldkatze oder die einzigartigen Fellzeichnungen einer Ägyptischen Mau bevorzugen. Und wie jeder Tierarzt weiß, kann es bei der gezielten Zucht auf bestimmte Merkmale – ob Ohrform, Fellfarbe oder Gesichtskonturen – gleichzeitig zur unbeabsichtigten Einführung unerwünschter Charakteristika kommen.

Aber auch das sich auf dem Laufenden halten bezüglich der Diversität von rasse-spezifischen Problemen kann sich als eine große Herausforderung erweisen. Dr. Johnson sagte auch: „Es gibt zwei Arten von Wissen. Entweder wissen wir die Dinge selbst oder wir wissen, wo wir Informationen über diese Dinge finden können“. Der *Veterinary Focus* bietet Tierärzten Letzteres und befasst sich in dieser Ausgabe mit einigen rasseassoziierten Problemen, denen wir heute bei unseren Patienten begegnen.



Ewan McNeill
Chefredakteur



• In dieser Ausgabe des *Veterinary Focus*

Eine **Mutation des caninen ABCB1-Gens** führt dazu, dass betroffene Tiere ungewöhnlich empfindlich sind gegenüber verschiedenen in der Tiermedizin routinemäßig eingesetzten Arzneimitteln. Klinische Symptome einer Toxizität treten auf, wenn normale therapeutische Dosen bei Hunden appliziert werden. Die eine oder zwei Kopien dieser Mutation tragen.



p14

Perianalfisteln haben vermutlich eine multifaktorielle Ätiologie, einschließlich Immundysfunktion, Futtermittelallergie und einer genetischen Prädisposition beim Deutschen Schäferhund.

p21

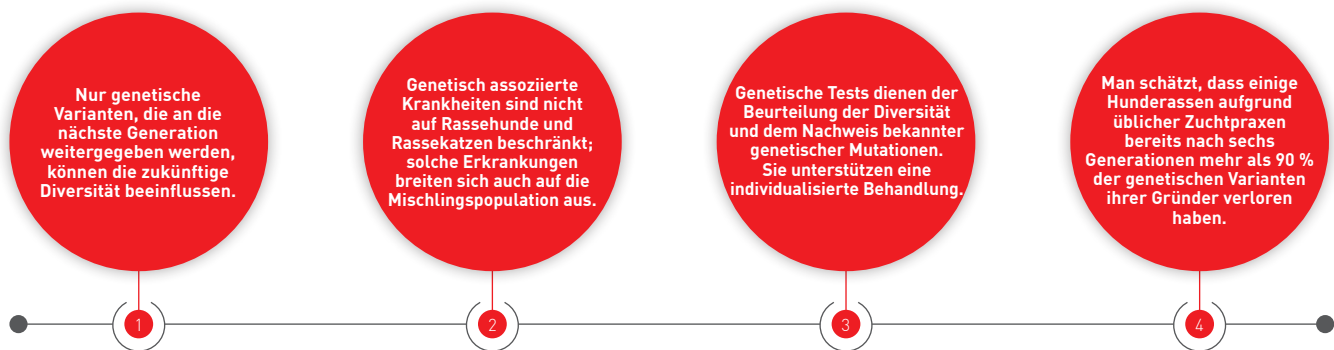
p32

Verschiedene hereditäre Erythrozytendefekte werden bei Hunden und Katzen beschrieben, solche Erkrankungen werden oft jedoch erst dann in Betracht gezogen, wenn spekulative Behandlungen gegen immunologische und infektiöse Ursachen gescheitert sind.

ERHALT DER GENETISCHEN DIVERSITÄT: WARUM DAS WICHTIG IST

Es mag dramatisch klingen, dass viele Hunde- und Katzenrassen, einschließlich einiger sehr populärer Rassen, heute als gefährdet oder sehr gefährdet klassifiziert werden können, aber Casey Knox und Katherine Lytle führen eine bedachte Diskussion über genetische Diversität – oder deren Mangel – in unserer Kleintierpopulation, und darüber, warum dies ein wichtiges Thema ist.

KERNAUSSAGEN



Was ist genetische Diversität?

Die erstaunliche Vielfältigkeit innerhalb der geschätzten 400 Haushunderassen weltweit ist ein Beleg für die enge Beziehung von Hunden mit der Entwicklung des Menschen über die vergangenen 14 000 Jahre und das Produkt der in diesem Zeitraum stattgefundenen selektiven Zucht. Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass es zwischen einem 0,9 kg schweren Teacup-Chihuahua und einer 90 kg schweren Dogge einen Gewichtsunterschied um den Faktor 100 gibt – dies ist die größte Bandbreite innerhalb einer Säugetierspezies –, dann verstehen wir, welchen immensen Einfluss der Mensch auf den Haushund hatte und weiterhin hat. Bis heute wurden 19 Millionen einzigartige genetische Variationen im caninen Genom gefunden (1). Reinrassige Hauskatzen zeigen dagegen weniger Variabilität und blicken auf eine kürzere Geschichte der bewussten, zielgerichteten Zucht durch den Menschen zurück. Heute gibt es etwa 70 anerkannte Katzenrassen, deren Mehrzahl erst in den vergangenen 80 Jahren entwickelt wurde. Sowohl bei Hunden als auch bei Katzen sind jedoch im Vergleich zu der innerhalb jeder Spezies zu findenden genetischen Diversität insgesamt nur relativ wenige Genvarianten oder Allele verantwortlich für die durch den Menschen auf dem Wege der Zucht verbreitete Vielfalt körperlicher Merkmale.

Wir wissen, dass in vielen Bereichen „Vielfalt die Würze des Lebens ist“, und die Forschung zeigt, dass die genetische Diversität innerhalb einer Spezies hier keine Ausnahme bildet. Wenn es um die genetische Diversität einer Population geht, betrachten wir die Vielfalt der in einer Population vorhandenen Gene in ihrer Gesamtheit. Dazu gehören Allele, die das körperliche Erscheinungsbild und biologische

Prozesse beeinflussen (siehe **Abbildung 1**). Im Unterschied hierzu beschreiben wir die genetische Diversität eines einzelnen Individuums als interne Diversität oder Heterosis. Diversität kann direkte und tiefgreifende Auswirkungen auf die Populationsgesundheit und das Langzeitüberleben der Population haben. Betreiber zoologischer Gärten sind sich dieser Risiken sehr gut bewusst und haben deshalb für viele unter ihrer Obhut lebende Tiere Beratergruppen etabliert und speziesspezifisch Überlebenspläne entwickelt, mit dem Ziel einer intensiven Zusammenarbeit für eine Maximierung der genetischen Diversität durch gezieltes Management der demographischen Verteilung und der dauerhaften Nachhaltigkeit einer Spezies oder Subspezies (2). Wenn wir unsere Gesellschaftstiere aus diesem Blickwinkel betrachten, erkennen wir, dass unsere Hunde- und Katzenrassen in vielen Punkten durchaus Parallelen zu Zootieren aufweisen, da sie isolierte Populationen mit einer begrenzten Anzahl von Individuen darstellen, die überwiegend in „Gefangenschaft“ aufgezogen und gezüchtet werden.

Genetische Diversität ist die Ressource oder der „Werkzeugkasten“, auf den eine Population zurückgreift, wenn sie mit einer neuen Herausforderung konfrontiert wird, z. B. einer maladaptiven DNA-Mutation, einer Exposition gegenüber einem neuen, unbekanntem Virus oder einer belastenden Umweltsituation. Der deutlichste Vorteil eines vielfältigeren Genpools liegt in der Reduzierung der Wahrscheinlichkeit, dass sich rezessive, maladaptive Mutationen in jeder Generation zusammenkoppeln, und sich schließlich als Erkrankung manifestieren. Aus dem 1000 Genomes Project wissen wir, dass maladaptive Mutationen bei jedem Menschen vorkommen; dies bezeichnet man als „genetic load“ oder genetische Bürde. Forscher fanden heraus, dass

Casey A. Knox,

DVM, Wisdom Health™, Vancouver, WA, USA

Casey Knox ist Kleintierärztin mit dem Schwerpunkt Genetik. Sie ist Technical Support Analyst bei Wisdom Health™ (ehemals Mars Veterinary), einem Unternehmen für veterinärmedizinische Genetik mit Spezialisierung auf genetische Forschung und genetische Tests für Züchter, Tierärzte und Hundebesitzer seit 2007.



Katherine M. Lytle,

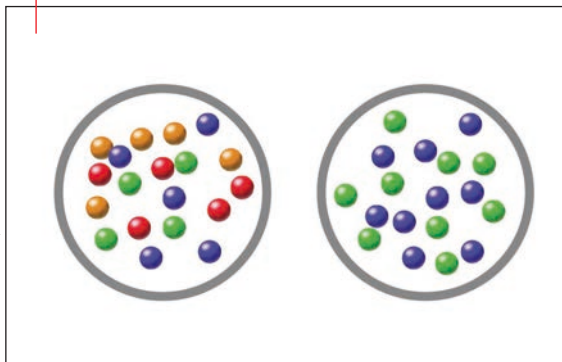
DVM, MPH, MS, Wisdom Health™, Vancouver, WA, USA

Katherine Lytle begeistert sich für Wissenschaft, Tiere und Menschen. Nach ihrem Abschluss an der University of Florida arbeitete sie in der privaten Gemischt- und Kleintierpraxis. Heute ist sie als Genetics Research Project Manager für Wisdom Health™ tätig und bringt Tierbesitzern, Züchtern und Tierärzten genetische Krankheitstests näher.

der durchschnittliche Mensch 50 bis 100 krankheitsverursachende Mutationen aufweist, sowie 250 bis 300 „Loss-of-Function“-Mutationen (3). Man kann wohl davon ausgehen, dass Hunde und Katzen ebenfalls entsprechende maladaptive Mutationen aufweisen, und jüngste Forschungsarbeiten stützen diese Hypothese. In einer Studie über nahezu 7000 reinrassige Hunde 230 verschiedener Rassen wurde jedes Tier auf 93 Risiko-assoziierte genetische Varianten getestet. Die Forscher fanden heraus, dass 17,8 % (n = 1208) dieser Hunde mindestens eine der getesteten genetischen Varianten trugen, während 2,5 % (n = 170) genetisch von einer der getesteten Erkrankungen betroffen waren (4). Diese Ergebnisse stellen die Vorstellung, krankheitsassoziierte genetische Varianten in unserer Hundepopulation seien selten, in Frage. Die genetische Bürde („genetic load“) krankheitsassoziiierter Mutationen ist jedoch keineswegs beschränkt auf reinrassige Hunde. Bei der Untersuchung von 35 000 Mischlingshunden auf 13 Krankheitsmutationen fand eine separate Studie heraus, dass zwei dieser Mutationen so häufig nachgewiesen werden, dass „... die Annahme, Mischlingshunde leiden nicht unter genetischen Erkrankungen aufgrund von Einzelgendefekten, nachweislich falsch ist“ (5).

Bei Katzen gibt es im Unterschied hierzu bislang noch keine ähnlich breit angelegten Untersuchungen der genetischen Gesundheit hochgezüchteter Moderassen. Eine umfassende Erhebung zur Gesundheit von über 8000 Katzen fand jedoch Evidenzen, die eine Rassespezifität bei einigen der untersuchten Erkrankungen stützen (6). Darüber hinaus deutet eine Analyse von Versicherungsanträgen in Japan und Schweden darauf hin, dass bestimmte Diagnosen bei bestimmten Rassen mit höherer Wahrscheinlichkeit festgestellt werden (7, 8). So wird zum Beispiel in Japan

Abbildung 1. Zwei hypothetische Darstellungen der Allele oder Genvarianten in einer Population. Die Population links weist mehr Varianten auf und besitzt somit eine höhere genetische Diversität.



© Heidi Anderson, PhD

eine kardiovaskuläre Diagnose bei Scottish Fold, American Shorthair, Perserkatze, Maine Coon, Norwegischer Waldkatze, Ragdoll oder Bengal mit höherer Wahrscheinlichkeit gestellt als bei Mischlingskatzen (7). Auch wenn der genaue Mechanismus der Inzuchtdepression auf die Heterosis nicht bekannt ist, gehen viele Experten davon aus, dass ein Zusammenhang mit dem Zusammentreffen von Krankheit und „Loss-of-Function“-Mutationen besteht. Mit unserem zunehmend besseren Verständnis der genetischen Grundlagen von Krankheiten unserer Kleinterrassen erwarten wir auch einen Paradigmenwechsel in unserem Verständnis des Einflusses und der Bedeutung genetischer Erkrankungen in unseren Patientenpopulationen: Genetische Krankheiten sind bei unseren Gesellschaftstierspezies keineswegs selten.



Wie häufig ist eine niedrige genetische Diversität?

In der Erhaltungsbiologie wird eine Spezies als „gefährdet“ betrachtet, wenn es weniger als 500 fertile Zuchtindividuen gibt, da Bemühungen zur Vermeidung von Inzucht in diesem Stadium schwierig oder unmöglich werden und die Spezies unter Umständen nicht dauerhaft überlebensfähig ist. Eine „kritisch gefährdete“ Spezies wird definiert als eine Population mit weniger als 50 genetisch einzigartigen, fertilen Zuchtindividuen, die auch als „effektive Populationsgröße“ (N_e) bezeichnet wird (9). In Populationen dieser Größe ist es der genetischen Theorie zufolge wahrscheinlich, dass Inzuchtdepression einen Einfluss auf die Gesundheit der Population in der nahen oder mittleren Zukunft hat. In Anbetracht der Gesamtgröße der Hunde- und Katzenpopulationen mag es für manchen praktischen Tierarzt überraschend sein, zu erfahren, dass viele unserer Hunde- und Katzenrassen nach diesen Kriterien als „gefährdet“ oder sogar „kritisch gefährdet“ klassifiziert würden.

Eine Studie schätzte die effektiven Populationsgrößen verschiedener häufiger Hunderassen anhand von Stammbäumen über acht oder mehr Generationen vom UK Kennel Club und fand heraus, dass acht der zehn untersuchten Rassen – Akita Inu, Boxer, Englische Bulldogge, Chow Chow, Rough Collie, Golden Retriever, Deutscher Schäferhund und English Springer Spaniel – effektive Populationsgrößen zwischen 33 und 76 Hunden hatten (10). Eine neuere Studie aus den USA, die „vollständige Stammbäume“ untersuchte, also zurückging bis zu den frühesten dokumentierten Verwandten, fand heraus, dass die effektiven Populationsgrößen bei neun der elf untersuchten Rassen unter 100 Tieren lagen, ein Befund, der sich auch in den mittels Stammbaumanalysen und durch genetische Tests gemessenen Diversitätsgraden widerspiegelt. Besorgniserregend ist, dass Golden Retriever in den USA auf eine effektive

Populationsgröße von 6,5 Hunden zurückverfolgt werden konnten [11]. Diese genetischen Flaschenhälse traten oft innerhalb der ersten Jahrzehnte der Bildung einer neuen Rasse zu Tage. Geschätzt wird, dass sieben der untersuchten Rassen über 90 % der genetischen Varianten ihrer Gründergeneration innerhalb von nur sechs Generationen verloren haben. Diese Daten unterstreichen die schwerwiegenden Auswirkungen vieler weit verbreiteter Zuchtpraktiken. Insbesondere der Golden Retriever zeigte einen extremen Flaschenhals, wobei 10 % der eingesetzten Deckrüden je Rüde mehr als 100 registrierte Nachkommen hervorbrachten, gefolgt vom Labrador Retriever mit 5 % der Rüden [10]. Diese Studien legen nahe, dass viele unserer populärsten und häufigsten Hunderassen nach den Kriterien der Erhaltungsbiologie als effektiv gefährdet zu betrachten sind.

Bei Katzen fand eine globale Beurteilung der genetischen Diversität repräsentativer Populationen heraus, dass hochgezüchtete Moderassen eine geringere genetische Gesamtdiversität hatten als zufällig gezüchtete Katzen. Im Vergleich zu zufällig gezüchteten Katzenpopulationen wiesen die Rassekatzen tendenziell eine um durchschnittlich 10 % niedrigere Heterozygotität auf, und bei mehreren Rassen – hauptsächlich Burmese und Singapura – wurde ein erhöhtes Risiko negativer Auswirkungen dieser geringen Diversität festgestellt [12]. Interessanterweise fand eine Studie heraus, dass der Grad der genetischen Diversität oder der Grad der Inzucht in einer Katzenrasse allein auf Basis der Popularität der Rasse oder der Dauer der Existenz dieser Rasse nicht in vollem Umfang vorhergesagt werden konnte [13]. Wie bei Hunden gibt es Evidenzen, die nahelegen, dass die Entscheidungen der Züchter der signifikanteste Einflussfaktor auf die genetische Gesundheit und genetische Diversität einer bestimmten Katzenrasse sind.

●●● Wie entsteht eine geringe Diversität?

Nur genetische Varianten, die an die nächste Generation weitergegeben werden, können die zukünftige Diversität beeinflussen. Den stärksten Einfluss auf die genetische Diversität von Rassehunden und Rassekatzen hat das Verhalten des Züchters. Innerhalb einer geschlossenen Population geht die genetische Diversität leicht verloren, es dauert aber eine sehr lange Zeit, bis sie auf natürliche Weise wieder zurückgewonnen wird, vorausgesetzt, die Population überlebt ausreichend lange Zeit. Unabhängig von der Ursache kann die nach einem genetischen



„Innerhalb einer geschlossenen Population geht die genetische Diversität leicht verloren, es dauert aber eine sehr lange Zeit, bis sie auf natürliche Weise wieder zurückgewonnen wird... vorausgesetzt, die Population überlebt ausreichend lange.“

Casey A. Knox

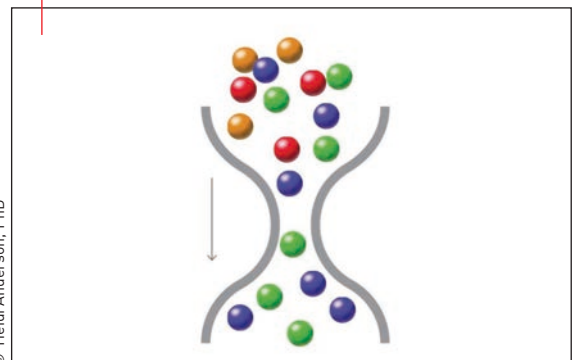
Flaschenhals **(Abbildung 2)** verringerte genetische Diversität verhindern, dass die Population neue Herausforderungen bewältigt, wie zum Beispiel eine neue Infektionskrankheit. Aufgrund der globalen Natur der meisten Gesellschaftstierspezies ist es zwar unwahrscheinlich, dass eine einzige Herausforderung in der Lage ist, die canine oder feline Spezies vollständig zu eliminieren, durch ungesunde Zuchttrends über mehrere Generationen können individuelle Rassen in ihrer Existenz aber durchaus erheblich gefährdet sein.

Die Mechanismen, die die genetische Diversität einer Population verringern können, sind vielfältig:

- „Popular Sire Syndrome“ (häufiger Deckeinsatz bestimmter, hochprämierter Rüden)
- Inzucht
- Übermäßiger Zuchteinsatz männlicher Tiere gegenüber weiblichen Tieren
- Konsolidierung von Zuchtpopulationen durch Aufhebung geographischer, klimatischer oder politischer Grenzen
- Infektionskrankheiten
- Verlust der Lebensweise, für die eine bestimmte Rasse gezüchtet worden war (z. B. Schlittenhunde, Hunde für die Papageientaucherjagd, Hunde für spezielle Formen der Entenjagd)
- Signifikante soziale Ereignisse, z. B. Krieg

Auch wenn Hunde ursprünglich für bestimmte Aufgaben gezüchtet wurden (Funktionszucht), ist das körperliche Erscheinungsbild ein häufiges Ziel heutiger Züchter, und die moderne Katzenzucht fokussiert sich fast ausschließlich auf körperliche Merkmale. Die von Menschen gesteuerten Paarungen bei Hunden und Katzen sind darauf ausgerichtet, wiederholbare Ergebnisse zu erzielen, egal ob es sich dabei um einen physischen „Typ“ handelt oder um ein bestimmtes Verhaltensmerkmal. Unsere Vorfahren wussten zwar nichts über Genetik, das Konzept der Heritabilität ist aber bereits seit langer Zeit anerkannt. Durch intensiven Zuchteinsatz eines bestimmten männlichen Tieres, das „sich reinerbig fortpflanzt“ (hohe Heritabilität des Merkmals für seine Linien), erhöhen Züchter die Wahrscheinlichkeit, dass sich das gewünschte Merkmal innerhalb kürzester Zeit bei geringen Investitionen etabliert. Die Zucht mit eng verwandten Tieren ist dabei allgemein anerkannt, um unter Ausnutzung der Heritabilität einen „Typus festzulegen“ oder eine höhere Konsistenz bei den Nachkommen zu erreichen. In der Zeit vor der Etablierung großer, geschlossener rassespezifischer Hunderegister Ende des 19. Jahrhunderts und der späteren Einführung von Abstammungstests und künstlicher Insemination wurden die Inzuchteffekte durch bewusste Auskreuzung oder zufällige Einkreuzungen anderer Rassen oder Linien, aber auch durch Begrenzungen eines übermäßigen Zuchteinsatzes männlicher Tiere gedämpft. Definiert wurden Rassen vorwiegend auf der Basis ihres Phänotyps bzw. körperlichen Erscheinungsbildes oder ihres Verhaltens und weniger anhand ihres Stammbaumes.

Abbildung 2. Ein genetischer Flaschenhals reduziert unabhängig von der Ursache die Diversität in der Population.



© Heidi Anderson, PhD

Heute sind die meisten Register wie das des American Kennel Club geschlossene Systeme, das heißt, es können keine neuen Blutlinien in das existierende Zuchtbuch aufgenommen werden. Um registriert zu werden, muss ein Hund verwandt sein mit Hunden, die bereits im Zuchtbuch eingetragen sind. Auf der anderen Seite haben beide großen Katzenzuchtverbände in den USA Bestimmungen, die Auskreuzungen in bestimmten Fällen erlauben. Kaum überraschend ist, dass Katzenzüchter eher zur Auskreuzung neigen als Hundezüchter.

Züchter folgen heute oft Richtlinien, die denen vor langer Zeit erstmals etablierten Regeln sehr ähnlich sind. Das Umfeld, in dem diese züchterischen Entscheidungen getroffen werden, wird heute jedoch häufig durch das breitere Züchternetzwerk beeinflusst, in dem diese Züchter verankert sind. Potenziert wird diese Homogenität der züchterischen Verhaltensmuster durch das Internet, das eine umfassendere Kommunikation und eine Aufhebung der geographischen Isolation von Individuen ermöglicht, und damit einen höheren prozentualen Anteil der gesamten Zuchtpopulation beeinflusst und zu einem höheren potenziellen Risiko eines Verlustes von Allelen beiträgt [14]. Da Züchter dazu angehalten werden, immer „mit dem Besten vom Besten“ zu züchten, ist klar, dass bestimmte Linien in Stammbäumen überbetont werden, manchmal sogar landesweit. Die Zucht mit einem „populären“ Rüden oder einer „populären“ Hündin oder das extreme Zurückgreifen auf ganz bestimmte Linien hat zur Folge, dass andere potenzielle Zuchtpartner ausgeschlossen werden. Die Gene dieser ausgeschlossenen Individuen können jedoch vorteilhaft sein. Sie werden im Laufe der Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit vollständig aus dem Genpool der Population verschwinden, wenn eine extreme „Popular Sire“-Zucht betrieben wird. Der bei vielen domestizierten Spezies praktizierte häufigere Zuchteinsatz männlicher Tiere im Vergleich zu weiblichen Tieren führt letztlich zu einer Reduzierung der Populationsgröße. Alle diese Praktiken dienen dem Zweck, unter den Nachkommen und in der gesamten Zuchtpopulation eine höhere Konsistenz für ein bestimmtes anvisiertes Verhalten oder einen bestimmten erwünschten Körpertyp zu erzielen, sie sorgen aber gleichzeitig dafür, dass die genetische Diversität abnimmt. Dies wiederum erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass negative Auswirkungen einer verringerten genetischen Diversität in der nachfolgenden Generation zu Tage treten. Im Allgemeinen führen Hunde- und Katzenzüchter regelmäßig Stammbaumanalysen durch, und Hundezüchter nutzen heute routinemäßig das Verfahren der künstlichen Besamung. Tierärztliche Beratung und Hilfe wird in der Regel jedoch nur bei Letzterer in Anspruch genommen – die überwiegende Mehrzahl der Zuchtentscheidungen fällt ohne Beteiligung von Tierärzten, obgleich die Ergebnisse dieser Entscheidungen direkte Auswirkungen auf unsere Patientenpopulation haben können.

●●● Wie manifestiert sich eine niedrige Diversität?

Anzeichen einer niedrigen genetischen Diversität sind unter den Pflanzen- und Tierspezies bemerkenswert ähnlich. Eine jüngste Untersuchung von mehr als einer Million Menschen mit über 100 verschiedenen kulturellen Hintergründen fand heraus, dass 10 % der Weltbevölkerung Nachkommen von Cousins bzw. Cousinen zweiten Grades oder näherer Verwandter sind. Bei einem Vergleich von Individuen mit Inzuchthintergrund oder niedriger Diversität mit gleichaltrigen Kontrollen fanden die Forscher Evidenzen für Infertilität. Individuen aus moderater Inzucht hatten eine 1,6fach höhere Wahrscheinlichkeit, kinderlos zu bleiben als gleichaltrige Kontrollen ohne Inzuchthintergrund. Bei Kindern aus Inzest (Nachkommen Verwandter ersten Grades) lag die Wahrscheinlichkeit der Kinderlosigkeit sogar um den Faktor 4 höher. Weiter fanden Forscher einen Zusammenhang zwischen Inzucht und geringerer

Box 1. Anzeichen einer niedrigen Diversität bei Hunden.

Herabgesetzte Lebensspanne
Herabgesetzte Wurfgrößen
Herabgesetzte Körpergröße
Herabgesetzte Fertilität (Unfähigkeit zur Konzeption)
Erhöhte Welpenmortalität, vor und nach dem Absetzen
Erhöhtes Risiko für genetische Erkrankungen
Erhöhte Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen und/oder Infektionen

Körpergröße sowie geringerer Bildungsleistung [15]. Untersuchungen an Hunden zeigen ähnliche negative Effekte, die in der Regel proportional zum Grad der Inzucht sind (Box 1). Eine niedrige Diversität geht mit einem erhöhten Risiko für genetische Erkrankungen einher, und zwar sowohl für komplexe Krankheiten als auch für einfache Mendel'sche Erkrankungen [16, 17]. Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen niedriger genetischer Diversität und erhöhtem Risiko für Autoimmunerkrankungen [18]. Zu bemerken ist, dass Mischlinge oder Tiere aus zufälliger Verpaarung nicht vor genetischen Erkrankungen geschützt sind, nur weil sie keinen Stammbaum haben. In vielen Fällen verdanken sie ihre Genetik nämlich der reinrassigen Population und sind somit ebenfalls von den entsprechenden Risiken betroffen [5]. Anzeichen für Infertilität, wie zum Beispiel eine verringerte Wurfgröße und eine erhöhte Welpensterblichkeit, werden ebenfalls mit einer herabgesetzten genetischen Diversität in Verbindung gebracht [19–21]. Bei Berner Sennenhunden fanden Forscher heraus, dass die Lebensspanne mit jedem Prozent, um das der Inzuchtkoeffizient (IK) ansteigt, um 21 Tage sinkt [22]. Nur wenige Erkenntnisse gibt es dagegen über den Einfluss der genetischen Diversität auf das Verhalten und die Leistung von Hunden, vorläufige Daten legen jedoch nahe, dass die Jagdleistung bei Jagdhunden mit sinkender Diversität abnimmt [23].

Studien zum Einfluss einer verringerten genetischen Diversität bei Katzenrassen gibt es kaum, man geht jedoch davon aus, dass der Effekt einem ähnlichen Muster folgt wie bei Hunden und Menschen.

●●● Wie wird genetische Diversität gemessen?

Die häufigste Methode zur Beurteilung der genetischen Diversität eines Individuums ist die Berechnung des Inzuchtkoeffizienten (IK) [24]. Der IK ist Ausdruck der statistischen Wahrscheinlichkeit, dass zwei zufällige Allele an einem bestimmten Genlocus bei einem Individuum identisch sind aufgrund von gemeinsamen Vorfahren, das heißt, die beiden Genvarianten kamen von demselben Vorfahren, der sowohl unter den Vorfahren des Vaters als auch unter den Vorfahren der Mutter zu finden ist. Je mehr familiäre Beziehungen unter den Individuen in einem Familienstammbaum bestehen, desto höher ist der daraus resultierende Inzuchtkoeffizient. So würde zum Beispiel die Paarung zwischen Vollgeschwistern oder zwischen einem Elternteil und einem Nachkommen einen Wurf hervorbringen mit einem IK von 0,25 oder 25 %, während Paarungen unter Halbgeschwistern zu einem IK von 0,125 und zwischen Cousinen/Cousins ersten Grades von 0,0625 führen. Für diese Analyse müssen jedoch einige Grundvoraussetzungen erfüllt sein: Die am weitesten zurückliegende Generation, die in dieser Analyse verwendet wird, muss aus vollständig nicht verwandten Individuen bestehen, sämtliche Nachkommen der Eltern müssen identisch sein, und sämtliche Individuen, die im Familienstammbaum fehlen, dürfen nicht verwandt sein. Berechnungen des Inzuchtkoeffizienten sind also in hohem



© Shutterstock

Abbildung 4. Die Singapura ist eine der Katzenrassen mit schmäler genetischer Basis.

Diversität besprochen werden, und zwar nicht nur bezüglich einzelner zur Zucht vorgesehener Individuen, sondern auch für die umfassendere Zuchtpopulation. Von ganz zentraler Bedeutung für die zukünftige genetische Fitness der betreffenden Rasse ist es, die Züchter dazu zu ermutigen, wichtige Aspekte der Populationsgenetik zu berücksichtigen und darüber nachzudenken, wie die züchterische Strategie ihres eigenen Zwingers oder ihrer eigenen Katzenzucht in diese Rahmenbedingungen passt (**Abbildung 4**).

In der Humanmedizin werden im Vorfeld bestimmter Behandlungen, wie zum Beispiel vor der Gabe von Antidepressiva, häufig zunächst pharmakogenetische Untersuchungen verlangt. Tierärzte sollten wissen, dass es ähnliche Tests inzwischen auch für die Veterinärmedizin gibt. Diese Tests können vor der Einleitung von Behandlungen durchgeführt werden, wobei an dieser Stelle insbesondere der *ABCB1*-Test (früher als *MDR1*-Test bezeichnet) im Vorfeld einer Anästhesie, einer Chemotherapie oder dermatologischer Behandlung zu nennen ist (28) (siehe **Seite 14**). Kommerzielle genetische Tests für bekannte Krankheiten, aber auch für die Rassebestimmung und die Bestimmung der genetischen Diversität gibt es heute für Hunde und in zunehmendem Maße auch für Katzen (29-31).



SCHLUSSFOLGERUNG

Zukunftsorientierte praktische Tierärzte sollten in ihrer täglichen Arbeit stets davon ausgehen, dass genetische Erkrankungen bei Rassekatzen und reinrassigen Hunden (ebenso wie bei Mischlingen) relativ häufig vorkommen. Screeninginformationen über die Rasse und die genetische Gesundheit, aber auch Daten zur genetischen Diversität können unschätzbar wertvoll sein für eine objektive Beratung von Besitzern und die erfolgreiche Behandlung von Tieren in der täglichen Praxis. Genomtests haben sich als wichtige Werkzeuge für die Analyse der genetischen Diversität und von Krankheitsmutationen erwiesen und sollten genutzt werden, um wichtige Informationen über unsere Patienten zu gewinnen. Dies versetzt uns in die Lage, unseren Patienten eine bessere medizinische Versorgung anzubieten und unterstützt gleichzeitig den Erhalt und die Verbesserung der genetischen Diversität und der genetischen Gesundheit nachfolgender Generationen unserer Gesellschaftstiere.



LITERATUR

1. Beijing Institute of Genomics Web site. DoGSD: The Dog Genome Database. Available at: <http://dogsd.big.ac.cn/>
2. Species Survival Plan Programs. The Association of Zoos and Aquariums website. Available at: www.aza.org/species-survival-plan-programs
3. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
4. Donner J, Kaukonen M, Anderson H, et al. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
5. Zierath S, Hughes AM, Fretwell N, et al. Frequency of five disease-causing genetic mutations in a large mixed-breed dog population (2011-2012). *PLoS One* 2017;12(11):e0188543.
6. Vapalahti K, Virtala AM, Joensuu TA, et al. Health and behavioral survey of over 8000 Finnish cats. *Front Vet Sci* 2016;3:70.
7. Inoue M, Hasegawa A, Sugiura K. Morbidity pattern by age, sex and breed in insured cats in Japan (2008-2013). *J Feline Med Surg* 2016;18(12):1013-1022.
8. Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J, et al. Morbidity of insured Swedish cats during 1999-2006 by age, breed, sex, and diagnosis. *J Feline Med Surg* 2010;12(12):948-959.
9. Franklin, IR. Evolutionary change in small populations. In: Soulé, ME, Wilcox BA (eds.) *Conservation Biology: an Evolutionary-Ecological Perspective*. Sunderland: Sinauer Associates, 1980;135-150.
10. Calboli FCF, Sampson J, Fretwell N, et al. Population structure and inbreeding from pedigree analysis of purebred dogs. *Genetics* 2008;179(1):593-601.
11. Dreger DL, Rimbault M, Davis BW, et al. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Dis Mod & Mech* 2016;9(12):1445-1460.
12. Lipinski MJ, Froenicke L, Baysac KC, et al. The ascent of cat breeds: genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics* 2008;91(1):12-21.
13. Kurushima JD, Lipinski MJ, Gandolfi B, et al. Variation of cats under domestication: genetic assignment of domestic cats to breeds and worldwide random bred populations. *Anim Genet* 2013;44(3):311-324.
14. Wade CM. Inbreeding and genetic diversity in dogs: results from DNA analysis. *Vet J* 2011;189(2):183-188 [abstract].
15. Clark DW, Joshi PK, Esko T, et al. Sex-specific inbreeding depression in humans. In *Proceedings. American Society of Human Genetics*, 2017;Pgm-Nr279 [abstract].
16. Janutta V, Hamann H, Distl O. Genetic and phenotypic trends in canine hip dysplasia in the German population of German Shepherd dogs. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2008;121(3-4):102-109 [abstract].
17. Engelhardt A, Stock KF, Hamann H, et al. A retrospective study on the prevalence of primary cataracts in two pedigrees from the German population of English Cocker Spaniels. *Vet Ophthalmol* 2008;11(4):215-221.
18. Safra N, Pedersen NC, Wolf Z, et al. Expanded dog leukocyte antigen (DLA) single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping reveals spurious class II associations. *Vet J* 2011;189:220-226.
19. Gresky C, Hamann H, Distl O. Influence of inbreeding on litter size and the proportion of stillborn puppies in dachshunds. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2005;118(3-4):134-139 [abstract].
20. van der Beek S, Nielen AL, Schukken YH, et al. Evaluation of genetic, common-litter, and within-litter effects on preweaning mortality in a birth cohort of puppies. *Am J Vet Res* 1999;60(9):1106-1110 [abstract].
21. Leroy G, Phocas F, Hedan B, et al. Inbreeding impact on litter size and survival in selected canine breeds. *Vet J* 2015;203:74-78.
22. Long P, Klei B. Inbreeding and longevity in Bernese Mountain Dogs website. Available at: www.slideserve.com/harvey/inbreeding-and-longevity-in-bernese-mountain-dogs
23. Voges S, Distl O. Inbreeding trends and pedigree analysis of Bavarian Mountain hounds, Hanoverian hounds and Tyrolean hounds. *J Anim Breed Genet* 2009;126(5):357-365.
24. Wright S. Coefficients of inbreeding and relationship. *Am Nat* 1922;56(645):330-338.
25. Leroy, G. Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: Results from pedigree analyses. *Vet J* 2011;189(2):177-182.
26. Leroy G, Danchin-Burge C, Palthiere I, et al. An ABC estimate of pedigree error rate: application in dog, sheep and cattle breeds. *Anim Genet* 2012;43(3):309-314.
27. Voith VL, Trevejo R, Dowling-Guyer S, et al. Comparison of visual and DNA breed identification of dogs and inter-observer reliability. *Am J Soc Res* 2013;3(2):17-29.
28. Mealey, K. *MDR1* gene mutations and drug therapy. *Clinician's Brief* 2016;5:14-20.
29. Wisdom Health™ www.wisdompanel.com.
30. Genoscooper Laboratories Oy. www.MyDogDNA.com
31. University of California-Davis Veterinary Genetics Laboratory. www.vgl.ucdavis.edu

KLINISCHE ANWENDUNGEN GENETISCHER TESTS

Unser Verständnis der Genetik hat sich in den letzten Jahren in einer bemerkenswert hohen Geschwindigkeit weiterentwickelt. In der Folge nehmen die Möglichkeiten für genetische Tests dramatisch zu. Die Vorteile für Tierärzte werden bereits deutlich, wie Dr. Freyer und Dr. Hughes in ihrer Übersicht zur aktuellen Lage schildern.

KERNAUSSAGEN



Einleitung

Die Genetik hat sich heute weit über das hinaus entwickelt, was die meisten Menschen mit Darwin's Galapagos-Finken und Mendel's Erbsen in Verbindung bringen. In der Tat gab es auf diesem Gebiet allein in den wenigen letzten Jahren ein geradezu exponentielles Wachstum. Das Genom der meisten wichtigen Tierarten, einschließlich Mensch, Hund, Katze, Pferd, Schwein, Kuh und Maus, ist heute sequenziert. Mit Hilfe neuer Tools lernen Wissenschaftler heute enorm viel darüber, wie bestimmte Merkmale und Krankheiten auftreten und vererbt werden.

Dieses Wissen verändert aber auch die Art und Weise, wie wir als Tierärzte an unsere Patienten herantreten. So wurde beispielsweise erst vor wenigen Jahrzehnten eine schwerwiegende Nebenwirkung von Ivermectin bei einigen Collies entdeckt [1] (siehe **Seite 14**). Heute wissen wir, dass die molekulare Ursache eine kleine Deletion im Multiresistenzgen ist, die die Funktion einer entscheidend wichtigen Arzneimitteltransportpumpe in der Blut-Hirn-Schranke ausschalten kann [2]. Solches Wissen macht uns letztlich zu besseren Tierärzten und sorgt dafür, dass unsere Patienten insgesamt eine bessere medizinische Versorgung erhalten.

Das zunehmende Verständnis und die breitere Nutzung dieser genetischen Fortschritte versetzen praktische Tierärzte in die Lage, ihren Patienten eine umfassende medizinische Versorgung zu gewähren und steigert zugleich das Bewusstsein der Tierbesitzer für den Wert

dieser Versorgung. So können wir individuelle Behandlungspläne für unsere Patienten erstellen, indem wir unsere Leistungen nicht nur an deren individuelles Lebensstadium anpassen, sondern auch ganz gezielt an ihre Rasse. Das Erkennen rassespezifischer Risiken und das individuelle Anpassen der medizinischen Versorgung eines Patienten auf der Basis seines Rassehintergrundes verbessern zudem die Beziehung des Kunden zur tierärztlichen Praxis und geben uns Tierärzten die Möglichkeit einer schnelleren Diagnose und eines frühzeitigeren therapeutischen Eingreifens.

Bereits heute berücksichtigen wahrscheinlich die meisten Tierärzte einige wichtige rassespezifische Unterschiede bei ihren medizinischen Entscheidungen oder im Gespräch mit Tierbesitzern. Wichtig ist aber, diesbezüglich eine konsistente Botschaft zu entwickeln, die dann im Einzelfall vom gesamten Praxisteam individuell auf jede Rasse übertragen werden kann. Diese Thematik sollte mit Kunden bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt jeder Behandlung besprochen werden, sodass Besitzer entsprechend vorbereitet sind und wir den bestmöglichen Behandlungsplan für ihr Tier erstellen können. Gut informierte Besitzer besuchen unsere Praxis wahrscheinlich häufiger für routinemäßige Maßnahmen, lassen die von uns empfohlenen präventiven Maßnahmen eher durchführen und erkennen letztlich auch früher, wenn ihr Tier krank ist und tierärztliche Hilfe benötigt.

Klar ist, dass diese Art der rassespezifischen Gesundheitsfürsorge bei Besitzern reinrassiger Hunde oder reinrassiger Katzen eher auf eine höhere Akzeptanz trifft. Heute können wir die damit verbundenen Vorteile aber auch auf Mischlingshunde und interessanterweise auch auf Mischlingskatzen ausweiten. DNA-Tests zur Bestimmung der reinrassigen Vorfahren in der jüngeren

Jamie L. Freyer,

DVM, Wisdom Health™, Vancouver, WA, USA

Dr. Freyer stammt ursprünglich aus Portland, Oregon (USA), und schloss ihr Studium 2009 an der Oregon State University ab. Nachdem sie fünf Jahre lang in der Kleintierpraxis im Raum Portland gearbeitet hatte, wechselte sie als Technical Support Analyst zu Wisdom Health™ (früher Mars Veterinary). Ihr Interesse gilt exotischen Tieren, dem Verhalten von Tieren und der Genetik. Darüber hinaus genießt sie die Arbeit mit ihren Hunden und nimmt an Hundesportwettbewerben wie Agility, Conformation und Herding teil.



Angela Hughes,

DVM, PhD, Wisdom Health™, Vancouver, WA, USA

Dr. Hughes schloss ihr Studium an der University of California, Davis (USA), ab, absolvierte dort eine Residency in veterinärmedizinischer Genetik sowie eine Promotion (PhD) in Genetik und erhielt eine Stelle als Associate Clinical Professor. Gegenwärtig arbeitet sie als Veterinärgenetikerin für Wisdom Health™, wo sie Optimal Selection™ entwickelte, eine neue Analyse für das genetische Matching potenzieller Zuchthunde. Zudem ist sie an mehreren genetischen Studien über Hunde und Katzen beteiligt und an der laufenden Entwicklung der Wisdom Panel® Tests für genetische Erkrankungen, genetische Merkmale und Abstammungsnachweise. Dr. Hughes ist Autorin zahlreicher akademischer Veröffentlichungen und Beiträge zu Kapiteln verschiedener Lehrbücher.

Abstammungslinie eines Mischlingshundes gibt es mittlerweile seit einem Jahrzehnt, und die zugrundeliegende Technologie verbessert sich kontinuierlich. Mit diesen Informationen können Tierärzte ihren Kunden helfen, ihren Hund besser zu verstehen, und individualisierte Vorsorge- und Behandlungspläne erstellen. In der heutigen Zeit ist es geradezu obligatorisch, den rassespezifischen Hintergrund eines jeden Patienten zu ermitteln und zu verstehen, um die Gesundheitsfürsorge und die medizinische Versorgung individuell darauf auszurichten.



Phänotypen und Genotypen

Auch wenn viele Besitzer und Tierärzte überzeugt davon sind, dass sie die Rassezugehörigkeit eines Hundes anhand von visuellen Merkmalen, wie zum Beispiel der Felllänge, der Fellfarbe und anderer Kriterien ganz gut einschätzen können, ist die Assoziation von Rasse und phänotypischen Merkmalen keineswegs so klar wie dies auf den ersten Blick erscheinen mag. Während einige Merkmale einen simplen dominanten/rezessiven Vererbungsmodus zeigen, sind andere polygen oder basieren auf einer Kombination multipler Gene, sodass die Rassezugehörigkeit der Gen-Donoren schwierig zu ermitteln ist. Dominante Merkmale können zudem von zahlreichen Generationen vorher im Stammbaum eines Hundes stammen, da sie aufgrund ihres Vererbungsmodus vergleichsweise leicht „weitergegeben“ werden.

Häufige Missverständnisse zum äußeren Erscheinungsbild von Hunden sind weit verbreitet. So wird beispielsweise oft angenommen, dass die Nachkommen aus der Paarung eines Hundes mit kurzen Haaren mit einem langhaarigen Hund mittellanges Fell haben werden. Tatsächlich ist aber das Merkmal „Kurzhaar“ in nahezu allen Fällen dominant, sodass die Nachkommen einer solchen Paarung in der Regel kurzhaarig sind. Ein weiteres Beispiel ist der Glaube, dass bestimmte Farbmuster – wie zum Beispiel Merle oder Tan-Points – einzigartige Merkmale bestimmter Rassen sind. In der Tat gibt es aber etwa 20 Rassen, die die Merle-Färbung tragen, und bei Tan Points sind es sogar noch mehr. Mischlingshunde können also Vorfahren haben, die nicht mit ihrem Erscheinungsbild übereinstimmen, und viele Rassekombinationen, die als selten gelten, sind tatsächlich relativ alltäglich.



© Wisdom Health™ 2017

Abbildung 1. Der Hund links wurde als „Labrador/Schäferhund“ Mischling übernommen. Auch beim Hund rechts würde man die Beteiligung eines Schäferhundes vermuten, vielleicht auch eines Akita. In der Tat handelt es sich bei beiden Hunden aber um American Staffordshire Terrier/Chow Chow Mischlinge. Beide Hunde zeigen einige dominante Merkmale wie ein kurzes Fell, eine schwarze Färbung oder eine dunkle Gesichtsmaske.

Einige Beispiele zeigen, wie schwierig es sein kann, die Abstammung eines Hundes allein anhand seines Aussehens zu erraten, und wie unterschiedlich die Erscheinungsbilder von Hunden mit ähnlichen Vorfahren sein können (**Abbildung 1-3**). Im Grunde ist die visuelle Identifikation von Rassen sehr viel komplizierter als vielfach angenommen, und Studien zeigen, dass sie im Ergebnis weitgehend ungenau ist (4). Bei wichtigen medizinischen Entscheidungen sollte man sich deshalb nicht auf das bloße Erraten von Rassezugehörigkeiten verlassen. Um sowohl bei reinrassigen Tieren als auch bei Mischungen genetische Daten und eine rassespezifische Gesundheitsfürsorge in vollem Umfang nutzen zu können,



© Wisdom Health™ 2017

Abbildung 2. Trotz des relativ unterschiedlichen Erscheinungsbildes handelt es sich bei diesen beiden Hunden um Cocker Spaniel/Chihuahua-Mischlinge.

sollten Tierärzte und ihre Mitarbeiter über ein gutes Basiswissen in Genetik und über die verfügbaren Gentests und Phänotypentests verfügen.



© Wisdom Health™ 2017

Abbildung 3. Diese American Staffordshire Terrier/ Yorkshire Terrier Mischlinge zeigen beide ein Merkmal, das als „Furnishings“ bezeichnet wird: der Bart und die Augenbrauen, die häufig bei Terrier-Rassen zu finden sind. Es handelt sich um ein dominantes Merkmal, das oft von vielen Generationen zurückliegenden Vorfahren ererbt ist, und damit einen Faktor, der die visuelle Identifikation erschweren kann. Der Hund rechts zeigt darüber hinaus das Merkmal „Chondrodysplasie“, eine häufig bei Yorkshire Terriern zu findende Verkürzung der Gliedmaßen.



Genetik – Ein Überblick

Die grundlegende Blaupause für Leben – das genetische Material – ist die Desoxyribonukleinsäure (DNA). DNA besteht aus zwei Polymersträngen aus Nukleotidbasen: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. In Vorbereitung auf eine Zellteilung können diese Stränge repliziert oder in Ribonukleinsäure (RNA) transkribiert und in funktionelle Proteine translatiert werden. DNA ist im Nukleus der meisten Zellen des Körpers enthalten und in Chromosomen angeordnet. Bei Hunden bestehen diese Chromosomen aus 38 Autosomen

und einem Paar von Geschlechtschromosomen – X und Y –, während bei Katzen die ähnliche genetische Information auf 18 Autosomen und einem Paar von Geschlechtschromosomen zusammengepackt ist. Jeder Nachkomme erbt einen Satz Autosomen und ein einzelnes Geschlechtschromosom (X oder Y) von jedem Elternteil. In jedem dieser Chromosomen kombinieren sich Basensequenzen zu Genen, die im Wesentlichen Anleitungen für Zellen zum Bau verschiedener Proteine darstellen.



„Das Verständnis und die Nutzung neuester genetischer Fortschritte versetzen klinische Tierärzte in die Lage, ihren Patienten eine umfassende medizinische Versorgung zu gewähren, und steigert zugleich das Bewusstsein der Tierbesitzer für den Wert dieser Versorgung.“

Jamie L. Freyer

Hunde sind eine der vielgestaltigsten Spezies auf der Erde. Wie kann ein und dieselbe Spezies eine Bandbreite vom winzigen Chihuahua bis hin zur riesigen Dogge aufweisen, und dies bei weitgehend identischen DNA-Informationen? Die Antwort liegt in den Allelen. Allele sind kleine Sequenzveränderungen auf der Ebene der DNA, die oft auf nachfolgende Generationen übertragen werden. Einige Allelen werden in Unterschiede bei den Proteinen translatiert, die zu strukturellen oder gesundheitsrelevanten Unterschieden zwischen Individuen führen können. Die Hunde einer Rasse neigen dazu, viele identische Allele zu teilen, und haben daher tendenziell ein ähnliches Aussehen und ein ähnliches Verhalten.

Im Unterschied zu unseren Hunden, bei denen die selektive Zucht über viele Jahrhunderte mehrere hundert unterschiedliche Rassen hervorgebracht hat, sind die meisten Katzenrassen erst im vergangenen Jahrhundert entstanden und basieren oft nur auf einzelnen Genmerkmalen wie Fellfarbe oder Felldtyp. So handelt es sich zum Beispiel bei der Exotic um eine kurzhaarige Perserkatze und bei der Selkirk Rex um eine gelockte Perserkatze. Katzenrassen und folglich ihre Allele sind daher tendenziell sehr viel homogener als Hunderassen, mit dem Ergebnis, dass es bei Katzen weniger rassespezifische genetische Erkrankungen und weniger morphologische Unterschiede gibt. Das Angebot genetischer Tests für Katzen hinkt dem für Hunde

traditionell hinterher, es wird aber ständig erweitert, und heute gibt es feline Tests für mehr als 60 Erkrankungen und Mutationen mit Auswirkungen auf Merkmale.

Die Vorteile von Gentests

Der vielleicht offensichtlichste Vorteil genetischer Tests liegt im Bereich der Krankheitsprävention. Züchter haben dadurch bessere Möglichkeiten, Tiere auszuwählen, die gesunde Nachkommen hervorbringen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Krankheitsträger auch weiterhin in Zuchtprogrammen eingesetzt werden können, solange sie verantwortungsvoll mit geeigneten Nicht-Trägern gepaart werden. Es ist jedoch ratsam, Nachkommen mit potenziellem Trägertum entsprechend zu testen, bevor auch sie zur Zucht eingesetzt werden.

Neben der Anwendung genetischer Tests für das Screening vor der Zucht können wir auch Informationen nutzen, die uns solche Tests für die Gesundheitsfürsorge der gesamten Population liefern. Wie die Humanmedizin bewegt sich auch die Tiermedizin immer mehr in Richtung einer individualisierten Gesundheitsfürsorge auf Basis der Beurteilung des Erkrankungsrisikos eines jeden einzelnen Tieres. Genetische Tests werden in diesem Rahmen zukünftig die Norm für die Unterstützung einer frühzeitigen Krankheitsdiagnose sein, und zwar sowohl bei reinrassigen Tieren als auch bei Mischlingen.

Genetische Tests

Tierärzten stehen heute mehrere Typen genetischer Tests zur Verfügung. Einer dieser Tests dient der Verifizierung der Abstammung eines Wurfes. Dabei kann die DNA eingesetzt werden, um genetische „Marker“ zu untersuchen oder Orte in der DNA, an denen Mutationen mehrere Allele kreiert haben, um zu überprüfen, ob ein Nachkomme mit den vermuteten Elterntieren genetisch übereinstimmt. Diese Marker können darüber hinaus auch in forensischen Fällen oder im Falle entlaufener oder gestohlener Tiere eingesetzt werden, um die Identität eines Individuums zu bestätigen.

Wenn die spezifische Mutation, die eine Erkrankung oder ein Merkmal verursacht, bekannt ist, kann dieser spezifische Genlocus in der DNA des Tieres untersucht werden, um zu bestimmen, ob das Individuum eine oder zwei Kopien der spezifischen Mutation trägt. Dieses Verfahren wird als direkter Mutationstest bezeichnet. Andere genetische Tests basieren auf dem Konzept der Genkopplung und verwenden Marker, die das interessante Areal flankieren, um den Genotyp an diesem Locus vorherzusagen.

Die zugrundeliegende Technologie entwickelt sich stetig weiter und ermöglicht heute das Testen einer zunehmend größeren Anzahl verschiedener Marker. Dadurch stehen immer mehr hochentwickelte und komplexe genetische Tests für die Forschung und für kommerzielle Anwendungen zur Verfügung, zum Beispiel Screeningtests auf genetische Krankheiten für Hunde und Katzen sowie Abstammungstests für Hunde.

Phänotypentests

Während unser Wissen über genetische Merkmale und genetische Krankheiten schnell wächst, gibt es immer noch einige erbliche Erkrankungen, die wahrscheinlich multifaktorieller Natur sind oder deren genetische Ursache unbekannt bleibt. Deshalb sind wir nicht in der Lage, die DNA direkt zu sondieren, um zu bestimmen, ob ein Hund oder eine Katze unter diesen Erkrankungen leiden wird oder möglicherweise Nachkommen hervorbringen wird, die unter diesen Erkrankungen

leiden werden. Vielmehr müssen verdächtige Patienten auf klinische Anhaltspunkte untersucht werden, die auf das Allel (bzw. die Allele) hinweisen können, das (die) sie vermutlich tragen.

Wie oben erwähnt, wird der Phänotyp definiert als das nach außen hin sichtbare Produkt der Gene. So hat ein Hund mit Allelen, die ein braunes Fell produzieren, einen braunen „Phänotyp“. Beispiele für häufig eingesetzte Phänotypentests sind die Röntgenuntersuchungen auf Hüftgelenks- und Ellbogengelenksdysplasie, die Sonographie auf Herzerkrankungen und Labortests oder klinische Untersuchungen auf Erkrankungen der Augen, der Schilddrüse, der Haut und der Ohren.

Fallstudien

Jede Hunderasse hat ihre eigenen problematischen genetischen Erkrankungen. So wissen beispielsweise die meisten Tierärzte, dass die von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 häufig beim Dobermann zu finden ist und dass Dalmatiner eine Prädisposition für Urolithiasis aufgrund einer Hyperuricosurie haben. Die genetische Forschung ist gegenwärtig bemüht, klinisch relevante Mutationen bei Rassen zu finden, bei denen die Erkrankung bislang noch nicht charakterisiert wurde. Eine Studie fand heraus, dass es auch bei neuen Rassen einige relevante Mutationen gibt, wie zum Beispiel die Hyperuricosurie beim Lagotto Romagnolo, einer relativ seltenen Rasse [5]. Mischlingshunde stellen ihre eigenen, ganz besonderen Herausforderungen bezüglich genetischer Krankheitstests dar. Um Besitzer richtig beraten zu können, müssen wir verstehen, auf welche Weise sich die identifizierten genetischen Risikovarianten bei Hunden mit gemischtrassigen Vorfahren klinisch manifestieren.

Abbildung 4. Diese Hündin mit einem 25 %-Anteil Labrador Retriever zeigte Kollaps-Episoden bevor entdeckt wurde, dass sie zwei Kopien des Gens für belastungsinduzierten Kollaps trägt. Diese Information kann es den Besitzern ermöglichen, zukünftige Episoden zu vermeiden, und den Stress der Besitzer im Zusammenhang mit eventuell erneut auftretenden Episoden zu mindern.



© Nikki Trost



„Die visuelle Identifikation von Rassen ist sehr viel komplizierter als vielfach angenommen und weitgehend ungenau; auf das Erraten von Rassezugehörigkeiten sollte man sich also nicht verlassen.“

Angela Hughes

Ein Beispiel ist der Fall einer 1,5 Jahre alten Mischlingshündin (je 25 % Labrador und Rat Terrier, je 12,5 % Siberian Husky, Golden Retriever und Australian Shepherd) (**Abbildung 4**), die es genoss, in ihrem örtlichen Park zu rennen und zu spielen. Zweimal zu verschiedenen Gelegenheiten kollabierte die Hündin unter der Bewegung und war nicht in der Lage, ohne Hilfe zu stehen, sodass sich der Besitzer veranlasst sah, die Notfallklinik aufzusuchen, um die Situation abklären zu lassen. Eine medizinische Ursache konnte nicht gefunden werden, die Hündin erholte sich aber erfolgreich von jeder der beiden Episoden. Der Besitzer war jedoch sehr besorgt und hatte erhebliche Kosten.

Ein genetischer Test ergab später, dass die Hündin positiv war für zwei Kopien einer Mutation im Dynamin-1-Gen, das verantwortlich ist für einen belastungsinduzierten Kollaps, der bei einigen Retriever-Rassen beschrieben wird (6). Mit diesen Informationen konnte der Besitzer nun gezielt beraten werden mit dem Ziel, weitere Kollaps-Episoden zukünftig zu vermeiden, und Empfehlungen für zu ergreifende Maßnahmen zu geben, wenn ein weiterer Kollaps auftreten sollte.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Berichte über Mischlingshunde mit einer oder zwei Kopien der Multidrug-Sensitivity-Mutation (*ABCB1* – früher als *MDR1* bezeichnet). Im Allgemeinen beschreiben diese Berichte eine deutlich verzögerte Erholung von Narkosen mit Acepromazin und Butorphanol als Teil des anästhetischen Protokolls. Bekannt ist, dass die Verstoffwechslung und die Ausscheidung beider Substanzen durch die *ABCB1*-Mutation beeinträchtigt werden. Besitzer und Tierärzte berichten, dass betroffene Hunde bis zu vier Tage benötigen, um ihren normalen Aktivitätslevel und ihre normale mentale Schärfe wiederzuerlangen, während Hunde ohne *ABCB1*-Mutation mit demselben anästhetischen Protokoll ihre normalen körperlichen und mentalen Aktivitäten in der Regel bereits am folgenden Tag erreichen. Bei Hunden, die bekanntermaßen eine oder zwei Kopien der *ABCB1*-Mutation tragen, wird deshalb empfohlen, Alternativen zu diesen anästhetischen Substanzen zu wählen (oder deren Dosierung herabzusetzen).

Zu beachten ist jedoch, dass das äußere Erscheinungsbild eines Mischlingshundes nicht immer eine Indikation für einen *ABCB1*-Test darstellt. Viele Tierärzte verfahren nach der Methode „White feet, don’t treat“, um zu entscheiden, welcher Patient von einem Test auf die *ABCB1*-Mutation profitieren würde und welcher nicht. Dieses Sprichwort führt aber in die Irre, denn weiße Flecken (meist an den Pfoten) werden bei vielen Hunden gesehen, die keine Hütehunde unter ihren Vorfahren haben, und gleichzeitig haben viele Hütehundemischlinge keine weißen Pfoten. Hinzukommt, dass diese Mutation

Tabelle 1. Nützliche Quellen für Informationen über genetische Erkrankungen.

Name der Quelle	Interessante Inhalte	URL
Canine Health Information Center	OFA-gesponserte zentrale Canine Health Database; Rassespezifische Testprotokolle	www.caninehealthinfo.org
Canine Inherited Disorders Database	Datenbank über genetische Erkrankungen mit klinischerem Fokus und mit Suchfunktion	cidd.discoveryspace.ca
Companion Animal Eye Registry	Datenbank über ophthalmologische Genotypen und Phänotypen	www.ofa.org/diseases/eye-certification
Genesis Program	Personalisierte Gesundheitsempfehlungen auf Basis von Informationen zu Rasse und Größe	www.genesis4pets.com
Inherited Diseases in Dogs	Datenbank zu Informationen und Ressourcen über genetische Erkrankungen mit Suchfunktion	www.vet.cam.ac.uk/idid
International Partnership for Dogs	Zahlreiche rasse- und gesundheitsbezogene Ressourcen, einschließlich Blogs und online-Präsentationen/Kursen	www.dogwellnet.com
Langford Vets	Liste genetischer Erkrankungen nach Katzenrassen	www.langfordvets.co.uk/diagnostic-laboratories/diagnostic-laboratories/general-info-breeders/genetic-diseases-and-cat
My Breed Data	Informationen zu Krankheitsprävalenzen nach Rasse und Erkrankung, mit Suchfunktion	www.mybreeddata.com
Online Mendelian Inheritance in Animals	Datenbank zu Informationen und Ressourcen über genetische Erkrankungen, mit Suchfunktion	omia.org/home/
Orthopedic Foundation for Animals (OFA)	DNA-Archiv, speichert Genotyp/Phänotyp-Informationen für die Forschung	www.offa.org
PennHip	Informationen über Phänotypentests zur Hüftgelenksdysplasie	www.pennhip.org
WSAVA Hereditary Disease Committee	Neuigkeiten und Ressourcen zum Thema genetische Erkrankungen	www.wsava.org/Education-1/Hereditary-Disease-Committee-Resources
	Datenbank über verfügbare Hunde- und Katzentests und Labore	research.vet.upenn.edu/penngen/AvailableTests/TestsAvailableatLabsWorldwide/tabid/7620/Default.aspx



© Marcella VanMeeter

Abbildung 5. Das Erscheinungsbild und die Rassezusammensetzung dieses Hundes (Beagle, Chihuahua und Zwergschnauzer) würden nicht unbedingt auf die Notwendigkeit eines *ABCB1*-Tests hinweisen. Die Hündin ist jedoch heterozygot für die Mutation. Diese Information sollte bei zukünftigen medizinischen Maßnahmen berücksichtigt werden.

aufgrund der über zahlreiche Generationen stattgefundenen Zucht mit Mischlingshunden heute nicht mehr nur von Hunden mit kürzer zurückliegenden Hütehund-Vorfahren getragen wird (**Abbildung 5**).

Genetische Beratung in der Praxis

Wenn bei einem Patienten der Verdacht auf eine potenziell erbliche Erkrankung besteht, kann ein entsprechend verfügbarer DNA-Test eingesetzt werden, um die Diagnose zu bestätigen und den



SCHLUSSFOLGERUNG

Die Genetik ist ein aufregendes und sich sehr schnell entwickelndes Feld in der Tiermedizin. Die Einbindung der Genetik in die tierärztliche Praxis und die Fokussierung auf rassespezifische Probleme wird die medizinischen und diagnostischen Fähigkeiten des praktischen Tierarztes verbessern, Besitzern helfen, die Ursachen und den Verlauf einer Erkrankung besser zu verstehen (was in einigen Fällen eine frühere Behandlung und einen verzögerten Krankheitsbeginn ermöglicht) und Züchter in die Lage versetzen, gesunde Nachkommen hervorzubringen. Alle Punkte zusammen werden letztlich die Kundenzufriedenheit verbessern. Durch die Steigerung der Aufmerksamkeit für genetische Erkrankungen und die Verfügbarkeit entsprechender genetischer Tests können Tierärzte daran mitarbeiten, genetische Erkrankungen in der Kleintierpopulation zu lindern – und eines Tages vielleicht sogar vollständig zu eliminieren.

Besitzer wie in den oben beschriebenen Beispielen mit den notwendigen Informationen zu Behandlung und Prognose zu versorgen. Wenn immer möglich, sollten Besitzer betroffener Tiere ermutigt werden, den Züchter auf konstruktive Weise über die Befunde in Kenntnis zu setzen. Züchter mit ethischem Verantwortungsbewusstsein sorgen sich sehr intensiv um ihre Tiere und sind stets bemüht, gesunde Tiere hervorzubringen, um ihre Rasse zu verbessern. Zudem können zahlreiche kongenitale Erkrankungen, ob erblich oder umweltbedingt, sporadisch auftreten. Ein Züchter kann sein Zuchtprogramm aber nur dann verbessern, wenn er die hierfür notwendigen Informationen – ob gut oder schlecht – über die aus seiner Zucht stammenden Nachkommen auch tatsächlich erhält.

Die Zukunft

Es ist naturgemäß schwierig, die Zukunft der Tiermedizin vorherzusagen, es laufen aber zahlreiche aufregende Forschungsprogramme, die sehr vielversprechende Perspektiven aufzeigen. Einige dieser Studien versuchen zu verstehen, welchen Einfluss die Genetik auf komplexere Erkrankungen wie Hüftgelenksdysplasie, Atopie und zahlreiche Tumorerkrankungen hat. Zudem versuchen Forscher, die Rassestruktur und die Rassediversität besser zu verstehen und Tools zu entwickeln, die es Züchtern ermöglichen, bessere Entscheidungen zu treffen, um letztlich gesündere Hunde- und Katzenwelpen hervorzubringen.

Der vielbeschäftigte praktische Tierarzt mag jedoch vor dem Aufwand zurückschrecken, der erforderlich ist, um die präzisen Informationen zu Krankheitsprävalenzen bei bestimmten Rassen zu finden, insbesondere, wenn es sich um seltenere Rassen handelt. Gute Informationsquellen sind Webseiten der jeweiligen Zuchtverbände, bestimmte online zugängliche Quellen und neuere Lehrbücher (um sicherzustellen, dass die Informationen auf dem allerneuesten Stand sind). **Tabelle 1** fasst einige besonders nützliche Webseiten zusammen.



LITERATUR

1. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, et al. Clinical observations in collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987;48(4):684-685.
2. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11(8):727-733.
3. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine *MDR1-1Delta*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(32):11725-11730.
4. Voith VL, Ingram E, Mitsouras K, et al. Comparison of adoption agency breed identification and DNA breed identification of dogs. *J Appl Anim Welf Sci* 2009;12(3):253-262.
5. Donner J, Kaukonen M, Anderson A, et al. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016; 11(8):e0161005.
6. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, et al. A canine *DNM1* mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet* 40:1235-1239.

Weiterführende Literatur

- Bell JS, Cavanagh KE, Tilley LP, et al. *Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds*. Jackson, WY. Teton NewMedia 2012
- Ackerman L. *The Genetic Connection: A guide to health problems in purebred dogs* 2nd ed. Lakewood, Co. AAHA Press 2011
- Gough A, Thomas A. *Breed Predispositions to Disease in Dogs and Cats* 2nd ed. Oxford, Blackwell 2010.
- Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics* 3rd ed. Oxford, OUP 2009.

DAS ABCB1-GEN BEI HUNDEN

Jeder Tierarzt kennt die Ivermectin-Empfindlichkeit bei Collies. Weniger bekannt ist aber, dass das hierfür verantwortliche Gen sehr viel weiter verbreitet ist, als zunächst angenommen. Zudem kann die Mutation unerwünschte Reaktionen auf zahlreiche andere Arzneimittel außer Ivermectin hervorrufen, wie Cynthia Cole erklärt.

KERNAUSSAGEN



Das früher als *MDR1* (Multi-Drug Resistance) bezeichnete *ABCB1*-Gen kodiert für P-Glycoprotein (P-gp), einen ATPase-Transporter, der kleine Moleküle (Substrate) durch Zellmembranen schleust. Unterstrichen wurde die Bedeutung von P-gp im Jahr 2001, als eine Mutation im *ABCB1*-Gen als Ursache der Ivermectin-Empfindlichkeit bei Collies gefunden wurde (1, 2). Anfangs dachte man, die klinische Bedeutung der Mutation sei begrenzt auf makrozyklische Lactone, eine Arzneimittelklasse, die Ivermectin, Milbemycinoxim, Selamectin und einige andere häufig als Parasitizide eingesetzte Wirkstoffe umfasst. Heute wissen wir, dass es eine lange Liste von P-gp-Substraten gibt, die in der Tiermedizin häufig als Arzneimittel eingesetzt werden (**Tabelle 1**). Das mutierte *ABCB1*-Gen führt zur Produktion eines trunkierten Proteins, was eine gestörte Transportkontrolle dieser Arzneistoffe zur Folge hat. Klinische Symptome einer entsprechenden Toxizität treten dann auf, wenn normale therapeutische Dosen bei Hunden appliziert werden, die eine oder zwei Kopien dieser Mutation tragen. Verschiedene Berichte bringen die Mutation in Verbindung mit unterschiedlicher Toxizität unterschiedlicher Arzneimittel in Verbindung, einschließlich Loperamid (**Abbildung 1**) (3), Acepromazin (4) und der Chemotherapeutika Vincristin, Vinblastin und Doxorubicin (5).

●○○ Welche Rassen sind betroffen?

Man geht davon aus, dass die Mutation ihren Ursprung bei Hütehunden in Großbritannien im 19. Jahrhundert hat (6). Auch wenn heute viele Hühnerhunderassen häufig betroffen sind, ist die Verteilung der Mutation nicht eindeutig. Collies haben die höchste Prävalenz der Mutation, in einigen Populationen tragen bis zu 75 % der Tiere mindestens eine Kopie (6). Weitere häufig betroffene Rassen sind einige Hütehunderassen wie Australian Shepherds und McNabs. Genetische Analysen zeigen, dass am wahrscheinlichsten eine Einzelmutation bei einem gemeinsamen Vorfahren der Hütehunderassen zugrunde liegt.

Überraschenderweise tragen auch zwei Rassen aus der Gruppe der Windhunde – Langhaar-Whippet und Silken Windhound – die *ABCB1*-Mutation, und dabei scheint es sich um ein relativ neues Phänomen zu handeln (6). Vermutet wird, dass diese Genmutation eingeführt wurde, als diese Rassen vor einigen Jahrzehnten entwickelt wurden. Die sich daraus ergebenden Implikationen liegen klar auf der Hand: Wenn Züchter neue Rassen oder Designer-Hunde kreieren, besteht immer auch die Gefahr, dass unerwünschte Merkmale, wie die *ABCB1*-Mutation, unwissentlich eingeführt werden. Die Prävalenz der Mutation bei einigen der häufigeren Rassen ist in **Tabelle 2** dargestellt.

●●○ Was ist das Risiko?

Viele Tierärzte kennen die Mutation bei Hütehunderassen, sind sich aber möglicherweise nicht darüber im Klaren, dass auch Mischlinge ein Risiko tragen. Da die Mutation dominant vererbt wird, besteht selbst bei Hunden mit nur einer Kopie des Gens die Gefahr einer unerwünschten Reaktion auf bestimmte Arzneimittel. Dies bedeutet, dass im Idealfall alle Hunde auf ihren *ABCB1*-Status getestet werden sollten.

Bei betroffenen Hunden muss die Dosierung einiger (aber nicht aller) Arzneimittel, bei denen es sich um P-gp-Substrate handelt, reduziert werden. Der Grad dieser Dosisreduzierung hängt sowohl vom Arzneimittel selbst ab als auch davon, ob der Hund eine oder zwei Kopien der Mutation trägt. Während es sich zum Beispiel bei Digoxin, Ciclosporin, Doxzyzyklin, Morphin und den meisten anderen opioiden Analgetika um P-gp-Substrate handelt, wird eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber diesen Wirkstoffen nicht beobachtet, sodass gegenwärtig keine Veränderung der Dosierungen empfohlen wird (7).

Tabelle 1. Arzneimittel, die Substrate für P-Glycoprotein sind.

Chemotherapeutika	Herzmittel	Andere
Doxorubicin Mitoxantron Paclitaxel Vinblastin Vincristin	Digoxin Diltiazem Losartan Chinidin Verapamil	Amitriptylin Phenytoin
Antibiotika	Steroide	Opioide
Doxzyzyklin Erythromycin Itraconazol Rifampin Tetrazyklin	Aldosteron Cortisol Dexamethason Östradiol Hydrocortison Methylprednisolon	Butorphanol Morphin Loperamid
Immunsuppressiva	Antiemetika	Makrozyklische Lactone
Ciclosporin A Tacrolimus	Domperidon	Ivermectin Milbemycinoxim Selamectin Moxidectin
H2-Antihistaminika	H1-Antihistaminika	
Cimetidin Ranitidin	Fexofenadin Terfenadin	

Table 2. Von der *ABCB1*-Mutation betroffene Rassen (Häufigkeit in %).

Collie	70 %
Australian Shepherd, Miniatur	50 %
Australian Shepherd	50 %
Langhaar Whippet	50 %
McNab Collie	30 %
Silken Windhound	30 %
Chinook	25 %
English Shepherd	15 %
Shetland Sheepdog	15 %
Deutscher Schäferhund	10 %
Old English Sheepdog	5 %
Border Collie	< 5 %



Cynthia Cole,

DVM, PhD, Dipl. ACVCP, Wisdom Health™, Portland, OR, USA

Dr. Cole schloss ihr Tiermedizinstudium am College of Veterinary Medicine der University of Florida ab, startete eine akademische Laufbahn und arbeitete anschließend in unterschiedlichen Funktionen für mehrere pharmazeutische Unternehmen im Bereich Tiergesundheit. Zu Wisdom Health™ (früher Mars Veterinary) kam sie 2014 als R&D Director und ist gegenwärtig General Manager des Unternehmens.

Arzneimittel, deren Dosierung bei Hunden mit *ABCB1*-Mutationen angepasst werden müssen, sind in **Table 3** aufgelistet (7). Da es schwierig ist, eine allgemeine Dosierungsanpassung für jede dieser über das *ABCB1*-Protein transportierte Substanzen zu empfehlen, ist es am sichersten, die Anwendung dieser Arzneimittel bei Hunden mit der Mutation vollständig zu vermeiden oder nach Bedarf einen klinischen Pharmakologen zu Rate zu ziehen. Ein klinischer Pharmakologe sollte auch vor der Applikation von Wirkstoffen mit engem therapeutischem Fenster, wie zum Beispiel Chemotherapeutika, hinzugezogen werden, da diese bei Hunden mit äußerster Vorsicht appliziert werden müssen. Ein extrem wichtiger Punkt ist allerdings, dass sämtliche von den entsprechenden Behörden (d. h. FDA, EMEA) zugelassenen Arzneimittel zur Herzwurmprävention bei Hunden sicher und wirksam sind, unabhängig vom *ABCB1*-Status des Hundes. Höhere Dosierungen dieser makrozyklischen Lactone, wie sie häufig zur Behandlung von Erkrankungen wie der Demodikose eingesetzt werden, können bei Hunden mit der *ABCB1*-Mutation dagegen toxisch sein, und bei Hundewelpen oder geschwächten Tieren sogar zu Todesfällen führen.

Abbildung 1. Roxy entwickelte neurologische Symptome nach Applikation einer „therapeutischen“ Dosis von Loperamid. Die nachfolgende Genotypisierung ergab, dass die Hündin Trägerin von zwei Kopien der *ABCB1*-Mutation ist.



© Courtesy of Dr. Katrina Mealey

Table 3. Häufig in der Veterinärmedizin eingesetzte P-gp-Substrate, die bei Hunden mit *ABCB1*-Mutationen eine Anpassung der Dosierung erforderlich machen (7).

Acepromazin
Butorphanol
Apomorphin
Loperamid
Ivermectin*
Milbemycin*
Moxidectin*
Selamectin*
Chemotherapeutika (Vinblastin, Vincristin, Doxorubicin, Paclitaxel)

* FDA-zugelassene Formulierungen zur Herzwurmprävention sind sicher bei allen Hunden unabhängig vom *ABCB1*-Status.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die *ABCB1*-Mutation kommt bei deutlich mehr Hunderassen vor als nur bei Collies oder Hütehunderassen. Mischlinge können ein besonders hohes Risiko haben, da sie von Tierärzten nicht a priori als Träger der Mutation vermutet werden, und ihr *ABCB1*-Status daher nur selten bestimmt wird. Am engsten mit der *ABCB1*-Mutation verknüpft ist die Toxizität von Ivermectin und weiteren makrozyklischen Lactonen, aber auch zahlreiche andere häufig eingesetzte Arzneimittel gehören zur Gruppe der P-gp-Substrate. Tierärzte sollten empfehlen, alle Hunde auf ihren *ABCB1*-Status zu testen, um so die sicherste und wirksamste Therapie für ihre Patienten zu gewährleisten.



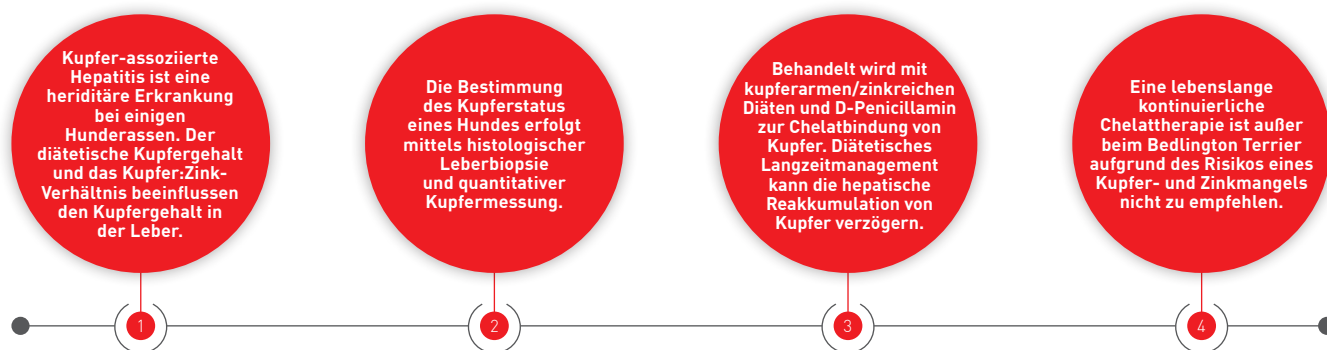
LITERATUR

1. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, et al. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *MDR1* gene. *Pharmacogenetics* 2001;11:727-733.
2. Roulet A, Puel O, Gesta S, et al. *MDR1*-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003;460:85-91.
3. Sartor LL, Bentjen SA, Trepanier L, et al. Loperamide toxicity in a collie with the *MDR1* mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Vet Intern Med* 2004;18:117-118.
4. Deshpande D, Hill KE, Mealey KL, et al. The effect of the canine *ABCB1-1Δ* mutation on sedation after intravenous administration of acepromazine. *J Vet Intern Med* 2016;30:636-641.
5. Mealey KL, Northrup NC, Bentjen SA. Increased toxicity of P-glycoprotein-substrate chemotherapeutic agents in a dog with the *MDR1* deletion mutation associated with ivermectin sensitivity. *J Am Vet Med Assoc* 2003;223:1453-1455.
6. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, et al. Breed distribution and history of canine *MDR1-1Δ*, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:11725-11730.
7. Washington State University, Veterinary Clinical Pharmacology Lab website. Problem Drugs. Available at: (<https://vcpl.vetmed.wsu.edu/problem-drugs>)

KUPFER-ASSOZIIERTE HEPATITIS BEI HUNDEN

Kupfer-assoziierte Hepatitis als Folge einer Kupferüberladung ist beim Bedlington Terrier bereits seit vielen Jahren gut dokumentiert, und das defekte Gen ist heute nahezu vollständig eliminiert. Andere Hunderassen können immer noch ein Risiko tragen, wie Hille Fieten in ihrem Artikel diskutiert.

KERNAUSSAGEN



●○○○ Einleitung

Kupfer ist ein essenzielles Spurenelement und spielt eine wichtige Rolle bei zahlreichen verschiedenen biologischen Prozessen. Übermäßige Kupfermengen sind jedoch extrem toxisch, da freie Kupferionen reaktive Sauerstoffarten generieren können, die Proteine, Lipide und DNA schädigen können. Um toxische Wirkungen zu verhindern, wird die Kupferhomöostase vom Organismus über verschiedene Kupferbindungsproteine sehr eng reguliert (1).

In der Nahrung und im Trinkwasser enthaltenes Kupfer wird über den Gastrointestinaltrakt (GI) absorbiert. An der basolateralen Seite der Enterozyten ist der Kupfertransporter ATP7A verantwortlich für den Transport von Kupfer durch die basolaterale Membran in den portalen Kreislauf (**Abbildung 1**). Über das Portalsystem erreicht das Kupfer die Leber, die eine zentrale Rolle bei Metabolismus, Speicherung und Ausscheidung dieses Elements spielt. In den Hepatozyten wird Kupfer zu bestimmten Zellorganellen geleitet und in Proteine inkorporiert, um seine verschiedenen Funktionen auszuüben. Hepatozyten haben auch eine Speicherfunktion für Kupfer und regulieren die Redistribution von Kupfer zu anderen Organen im Körper. Überschüssiges Kupfer wird durch die kanalikuläre apikale Membran der Hepatozyten transportiert und in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der strukturell mit ATP7A verwandte Kupfertransporter ATP7B spielt eine wichtige Rolle bei diesem Ausscheidungsprozess (**Abbildung 1**). Das Protein COMMD1 soll eine wichtige Bedeutung für das richtige Funktionieren von ATP7B im Prozess der biliären Ausscheidung überschüssigen Kupfers haben.

Deutlich wird die Bedeutung der Transporter ATP7A und ATP7B für die Kupferhomöostase insbesondere, wenn man sich die disruptiven Effekte hereditärer Defekte dieser beiden Proteine bei humanen Patienten betrachtet. Babys und Kinder mit Mutationen von *ATP7A* entwickeln das Menkes-Syndrom, eine letale Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch einen hochgradigen Kupfermangelphänotyp mit neurologischen Defekten (2). Mutationen des *ATP7B* verursachen die Wilson-Krankheit bei Menschen, bei der eine Kupferüberladung in der Leber und in neuronalen Geweben zu Leberinsuffizienz und/oder neurologischer oder mentaler Erkrankung führt (3).

●●○○ Ätiologie

Die Kupfer-assoziierte Hepatitis infolge einer Kupferüberladung der Leber bei Hunden zeigt Ähnlichkeiten mit der Wilson-Krankheit bei Menschen, mit Ausnahme der Tatsache, dass neurologische Phänotypen bei Hunden nicht bekannt sind. Das wichtigste und bekannteste Beispiel einer hereditären Kupfer-assoziierten Hepatitis wird beim Bedlington Terrier beobachtet (**Abbildung 2**). Bei dieser Rasse führt eine Deletion des zweiten Exons des *COMMD1*-Gens zu einem vollständigen Fehlen des COMMD1-Proteins in der Leber mit der Folge einer herabgesetzten Ausscheidung von Kupfer in die Gallenflüssigkeit (**Abbildung 1**) (4). Bei dieser Rasse werden extrem hohe hepatische Kupferwerte bis zu 10 000 mg/kg Lebertrockenmasse gemessen. Das akkumulierte hepatische Kupfer führt schließlich unvermeidlich zu einer Leberzirrhose. Dank der Entwicklung eines DNA-Tests konnte diese Erkrankung glücklicherweise nahezu vollständig aus der Bedlington-Terrier-Population eliminiert werden.



Hille Fieten,

DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA, MSc (Genetic Epidemiology),
 Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Utrecht, Niederlande

Nach Abschluss ihres Studiums an der Universität Utrecht im Jahr 2006 erhielt Dr. Fieten 2011 den Masters Degree in Genetic Epidemiology an der Erasmus University und promovierte (PhD) zum Thema Kupfer-assoziierte Hepatitis beim Labrador Retriever. Gegenwärtig arbeitet sie als Spezialistin für Innere Medizin an der Universität Utrecht mit Fokus auf der Hepatologie. Dr. Fieten ist Präsidentin der Society of Comparative Hepatology, und erst jüngst wurde sie zur Leiterin Expertise Center Genetics for Companion Animals berufen, dessen Ziel eine Reduzierung der Inzidenz hereditärer Erkrankungen bei Hunden und Katzen ist.

Bei einigen anderen Rassen wird die Kupfer-assoziierte Hepatitis dagegen zunehmend häufig festgestellt. Stammbaumanalysen bei Labrador Retriever, Dobermann, West Highland White Terrier, Skye Terrier und Dalmatiner bestätigen einen hereditären Hintergrund. In einer Studie über Labrador Retriever wurden Mutationen der Kupfertransporter ATP7A und ATP7B nachgewiesen, die mit herabgesetzten bzw. erhöhten hepatischen Kupferkonzentrationen einhergehen (5), wobei eine Prädisposition bei Hündinnen festgestellt

wurde. Zudem wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen diätetischer Kupferaufnahme und hepatischen Kupferkonzentrationen festgestellt, sodass Erstere einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Kupfer-assoziierten Hepatitis darstellt.

Bei anderen Hunderassen wird eine ähnlich komplexe Ätiologie hinter der Entwicklung Kupfer-assoziierten Hepatitiden vermutet, wobei Gen-Mutationen für die Erkrankung prädisponieren, die mögliche Entwicklung

Abbildung 1. Das Diagramm zeigt die Regulation der Aufnahme und Ausscheidung von Kupfer durch ATP7A- und ATP7B-Transporter. Das an der basolateralen Membran der Enterozyten lokalisierte ATP7A unterstützt die Aufnahme von Kupfer von den Enterozyten und in den Portalkreislauf. Anschließend wird Kupfer von den Hepatozyten aufgenommen. Überschüssiges Kupfer wird über die Galle ausgeschieden, ein Prozess, der durch ATP7B unterstützt wird. Bei Bedlington Terriern führt eine Deletion im *COMMD1*-Gen zu vollständigem Fehlen des *COMMD1*-Proteins in der Leber, mit der Folge einer herabgesetzten Kupferausscheidung in die Gallenflüssigkeit. Beim Labrador kann eine Kombination von Mutationen der ATP7A- und der ATP7B-Proteine die Kupferhomöostase beeinflussen (5). Zu einer Kupferakkumulation in der Leber kommt es aufgrund der herabgesetzten Funktion des ATP7B-Proteins, verursacht durch die $ATP7B^{R1453Q}$ -Aminosäuresubstitution. Dieser Effekt wird abgemildert, wenn die ATP7A-Funktion begleitend gehemmt wird durch Substitution der $ATP7A^{T327I}$ -Aminosäure, die zu einer Kupferakkumulation in den Enterozyten und einer nachfolgend vermehrten Kupferausscheidung über die Fäzes führt. Das Vorhandensein der ATP7A-Mutation allein könnte theoretisch für einen Kupfermangel prädisponieren.

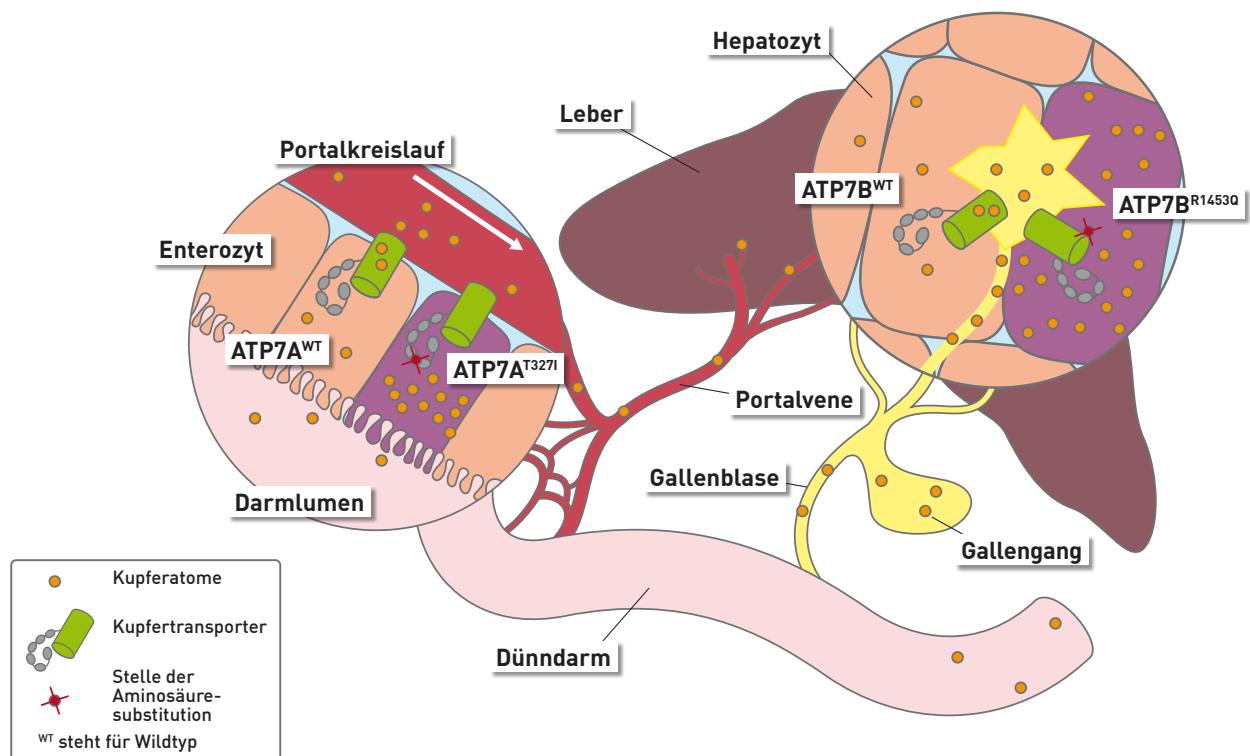




Abbildung 2. Das wichtigste und bekannteste Beispiel für eine hereditäre Kupfer-assoziierte Hepatitis wird beim Bedlington Terrier beobachtet. Dank der Entwicklung eines DNA-Tests ist die Erkrankung aus dieser Rasse heute jedoch nahezu eliminiert.

einer klinischen Erkrankung jedoch von Umwelteinflüssen abhängt, unter denen insbesondere die Kupferaufnahme eine wichtige Rolle spielt (6).

●●● Klinische Symptome

Bei Hunden in den Frühstadien einer hepatischen Kupferakkumulation ohne offensichtlichen Leberschaden sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden. Wenn eine weiter zunehmende Kupferakkumulation schließlich Leberzellschäden hervorruft, ist eine der ersten labordiagnostischen Anomalien ein Anstieg der Transaminasen, insbesondere von ALT. Dieser Anstieg kann zunächst aber immer noch sehr subtil sein. In der Regel handelt es sich um einen chronischen Prozess, in dessen Verlauf multiple Zyklen von Kupferakkumulation, Hepatozytenschädigung, Phagozytose kupferbeladener geschädigter Hepatozyten durch Makrophagen, Initiierung von Entzündung und Fibrosebildung auftreten. Wenn die Hepatitis ausreichend hochgradig wird oder eine Leberzirrhose entsteht, treten schließlich klinische Symptome auf. Das Alter bei Auftreten der ersten klinischen Anzeichen ist variabel und kann von zwei bis



„Die histologische Beurteilung von Lebergewebe ist der einzige Weg zur Diagnose einer Kupfer-assoziierten Hepatitis bei Rassen außer dem Bedlington Terrier.“

Hille Fieten

elf Jahren reichen, wobei die meisten betroffenen Hunde im mittleren Altersbereich (6-7 Jahre) zur Untersuchung vorgestellt werden.

Anfangs können die klinischen Symptome sehr subtil und unspezifischer Natur sein und lediglich eine Abnahme der Aktivität, einen verminderten Appetit und Erbrechen umfassen. Später entwickelt sich das typische klinische Bild einer Lebererkrankung im Endstadium mit Gewichtsverlust, Ikterus, Aszites und Hepatoenzephalopathie. Die klinischen Symptome können mit Erhöhungen von Leberenzymen, Bilirubin und Gallensäuren, einer Abnahme der Albuminkonzentration und von Gerinnungsfaktoren (insbesondere Fibrinogen) sowie erhöhten Blutammoniakkonzentrationen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer portalen Hypertonie einhergehen.

Anhand von klinischen und labordiagnostischen Anomalien kann nicht zwischen Lebererkrankungen infolge hepatischer Kupferüberladung und Lebererkrankungen anderer Ursachen einer chronischen Hepatitis unterschieden werden. Beim Bedlington Terrier werden hämolytische Krisen infolge einer massiven Freisetzung von Kupfer aus Hepatozyten in den Blutkreislauf beschrieben, bei anderen Hunderassen wird dieses Phänomen nicht beobachtet.

Bei einigen Hunden, einschließlich Labrador, wird das Fanconi-Syndrom beschrieben, die Folge einer begleitenden Kupferakkumulation in den proximalen Nierentubuli. Mit einer Chelattherapie ist dieses renale Geschehen reversibel (7).

●●● Diagnose

Die histologische Beurteilung von Lebergewebe ist der einzige Weg zur Diagnose einer Kupfer-assoziierten Hepatitis bei allen Hunderassen außer dem Bedlington Terrier. Bei Letzterem ist die Erkrankung monogenetisch, und das Vorhandensein von zwei Kopien der *COMMD1*-Genmutation führt unvermeidlich zur Entstehung einer Kupfer-assoziierten Hepatitis, wenn Kupfer in der Nahrung oder im Trinkwasser enthalten ist.

Beim Labrador kann eine Risikovorhersage auf der Grundlage des *ATP7A*- und *ATP7B*-Genotyps eine Option sein, wenn der Hund einen Genotyp in den extremen Kategorien hat. Der tatsächliche Kupferstatus ist jedoch abhängig von der oft schwierig einzuschätzenden diätetischen Aufnahme von Kupfer während der Lebenszeit des Hundes. Zudem ist die Zuverlässigkeit der Risikovorhersage bei einem individuellen Hund allein auf der Grundlage des Genotyps kompliziert.

Leberbiopsien sollten mit Hilfe routinemäßiger Hämatoxylin & Eosin-Färbung, der Gordon & Sweet-Methode zum Nachweis von Reticulin und Rubeansäure oder Rhodanin zum Nachweis von Kupfer beurteilt werden. Charakteristisch für eine primäre Kupfertoxikose ist die Lokalisierung von Kupfer in der zentrilobulären Region des Leberlappens. Begleitet werden die kupferbeladenen Hepatozyten von einem mononukleären oder gemischten entzündlichen Infiltrat. In den weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung können im Zusammenhang mit einer zentrozonalen hepatozellulären Kupferakkumulation eine Apoptose und Nekrose betroffener Hepatozyten und kupferbeladene Makrophagen (Kupferzellen) zu erkennen sein (**Abbildung 3**). Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung sieht man Apoptosen, Nekrosen, Regeneration und typische zentrozentrale Brückenfibrosen, die im Endstadium zu einer mikro- oder makronodulären Leberzirrhose führen können.

Die Quantifizierung der Kupfermenge in der Leber erfolgt mit Hilfe eines histologischen Scoring-Systems, das von 0 (kein Kupfer) bis 5 (diffuses panlobuläres Vorhandensein von Hepatozyten mit zahlreichen Kupfer-

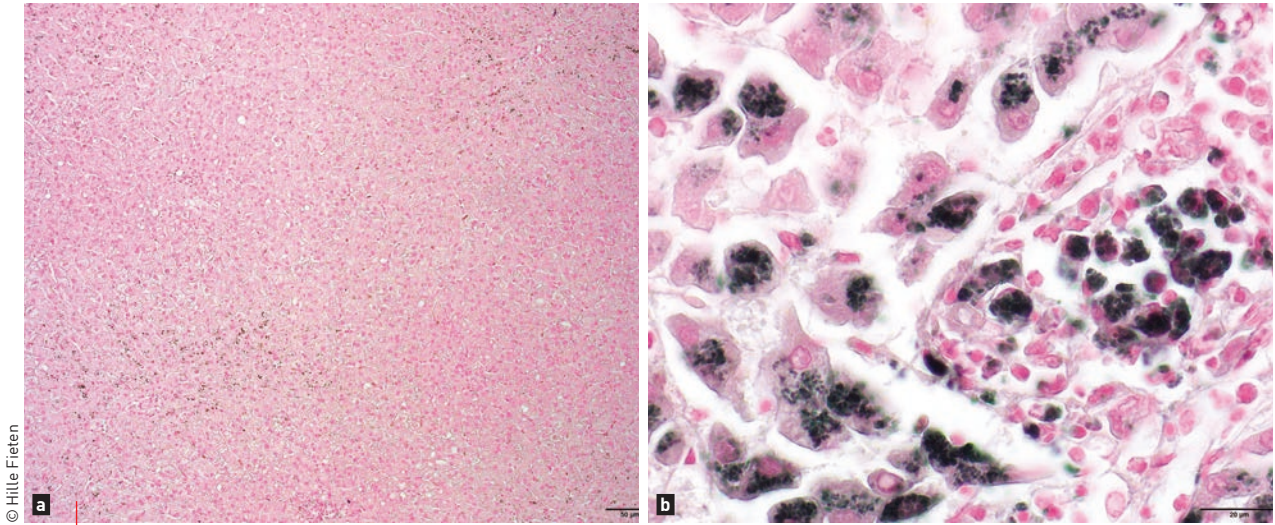


Abbildung 3. Histologische Bilder der Leber eines Hundes mit Kupfertoxikose (Rubeansäurefärbung). Dieser Hund erhielt einen Kupfer-Score von 3+. Die zonale Verteilung von Kupfer mit Akkumulation in den zentrilobulären Regionen ist deutlich zu erkennen (a). Die höhere Vergrößerung zeigt die Kupferakkumulation in den Hepatozyten, die auf einen vorangegangenen Leberzellschaden mit nachfolgender Phagozytose von zellulärem Debris und Kupfer hinweist (b).

positiven Granula, in der Regel im Zusammenhang mit kupferhaltigen Makrophagen) reicht. Kupfer-Scores von 2 oder höher gelten als pathologisch. Wenn bei der histologischen Untersuchung Kupfer nachgewiesen wird, ist eine Kupfermessung in einer zusätzlichen Leberprobe angezeigt. Die Kupferkonzentration in Lebergewebe kann quantitativ beurteilt werden durch Bestrahlung von Biopsien und Messung der induzierten Kupferradioaktivität oder durch spektrophotometrische Methoden. Leberbiopsieproben müssen zunächst gefriergetrocknet und als sogenannte „dry weight liver“-Proben (dwl-Proben) weiter verarbeitet werden. Eine Kupferkonzentration zwischen 150-400 mg/kg dwl gilt bei Hunden als physiologisch. Bedlington Terrier können hepatische Kupferkonzentrationen von über 10 000 mg/kg dwl aufweisen, während bei anderen Hunderassen Gehalte von bis zu 4000 mg/kg dwl beschrieben werden.

Diäten unterscheidet sich jedoch individuell von Hund zu Hund, und eine lebenslange Überwachung der hepatischen Kupferkonzentration bleibt in jedem Fall erforderlich. Bei Bedlington Terrier mit extremer hepatischer Kupferakkumulation ist eine diätetische Intervention als alleinige Therapiemaßnahme nicht wirksam.

Nach erfolgreicher Chelattherapie kann eine kupferarme/zinkreiche Diät nahrung vorteilhaft für das Langzeitmanagement von Patienten sein, da sie die Reakkumulation von Kupfer in der Leber verzögert (9). Zink kann die Kupferabsorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Induktion von kupferbindenden Metallothioneinen in Enterozyten verhindern. Auf diesem Weg geht Kupfer während des Turnovers der Enterozyten über die Fäzes verloren. Bei einigen Hunden kann eine einzelne Behandlung mit D-Penicillamin, kombiniert mit einer diätetischen Anpassung der Ernährung ausreichen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern.

●●●●● Behandlungsoptionen

Die therapeutische Herangehensweise an eine Kupfer-assoziierte Hepatitis besteht in erster Linie darin, eine negative Kupferbilanz zu schaffen. Diese kann erreicht werden durch eine Restriktion der Kupferaufnahme oder durch eine Verhinderung der Kupferaufnahme mit Hilfe einer Zinksupplementierung sowie durch Förderung der Kupferausscheidung mit Hilfe von Kupferchelatbildnern.

Chelattherapie

D-Penicillamin bindet Kupfer an seiner SH-Gruppe und fördert die Kupferausscheidung über den Harn (10). Es bildet relativ stabile Chelatkomplexe mit allen biologisch

Diätetisches Management

Eine Restriktion der diätetischen Kupferaufnahme kann durch Fütterung einer Nahrung mit niedriger Kupferkonzentration und durch Vermeidung kupferhaltiger Mineralstoffsupplemente erreicht werden. Ausgewogene Diäten mit niedrigem Kupfergehalt sind kommerziell in Form von „Leberdiäten“ („Hepatic Support Diet“) erhältlich. Ein zusätzlicher Vorteil dieser Diäten ist ihre Eignung für Hunde mit Symptomen einer Hepatoenzephalopathie. Darüber hinaus zeichnen sich diese Produkte durch eine sehr hohe Akzeptanz aus, die sich insbesondere bei Tieren mit vermindertem Appetit als vorteilhaft erweisen kann.

Eine Anpassung der Ernährung in den frühen Stadien der Erkrankung kann eine weitere Kupferakkumulation bei betroffenen Hunden verhindern (8). Das Ansprechen auf

Tabelle 1. Medikamentöse Behandlung der Kupfer-assoziierten Hepatitis.

Arzneimittel	Dosierung	Nebenwirkungen	Kommentar
D-Penicillamin	10-15 mg/kg alle 12 Std., getrennt von Mahlzeiten	Anorexie, Erbrechen	Das am häufigsten eingesetzte Modell für die Vorhersage der Behandlungsdauer beim Labrador (11)
Zinksalze: - Zinkacetat - Zinkgluconat - Zinksulfat	5-10 mg/kg elementares Zink 2x tägl.	Meist gut verträglich, GI-Nebenwirkungen sind jedoch möglich	Sollte in klinischen Fällen nicht die einzige Therapie sein Langsamer Wirkungseintritt Überwachung der Zinkkonzentrationen im Plasma erforderlich

aktiven Spurenmetallen, einschließlich Eisen und Zink, und fördert die Ausscheidung dieser Metalle über den Harn. Die empfohlene Dosierung beträgt 10-15 mg/kg zweimal täglich. Die Verabreichung sollte im Abstand von 1-2 Stunden von Mahlzeiten erfolgen, um die Absorption zu fördern (**Tabelle 1**). D-Penicillamin wird im Magen und im proximalen Darm absorbiert. Häufige Nebenwirkungen bei Hunden sind Anorexie und Erbrechen, diese können jedoch durch eine schrittweise Erhöhung der Dosis vermieden werden. Auch die Formulierung der Tablette (selbst hergestellte Kapseln vs. magensaftresistente Tabletten) kann einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis eine Normalisierung des hepatischen Kupfers erreicht ist, deren Feststellung regelmäßige Leberbiopsien für die Bestimmung der Kupferkonzentration erfordert (**Abbildung 4**). Bedlington Terrier müssen in der Regel lebenslang und kontinuierlich mit D-Penicillamin behandelt werden. Bei anderen Hunderassen kann eine solche kontinuierliche Gabe zu einem Kupfermangel und möglicherweise zu einem Zinkmangel führen. Bei diesen Hunden wird eine interimistische Behandlung mit einer jährlichen histopathologischen Beurteilung von Leberbiopsien empfohlen. Die erforderliche Behandlungsdauer kann auf der Grundlage der Kupferkonzentration in der Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn berechnet werden (11).



© Hille Fieten

Abbildung 4. Regelmäßige Leberbiopsien (z. B. mittels Feinnadelaspiration unter Ultraschallkontrolle) sind erforderlich, um die Kupferkonzentration zu überwachen und so die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen.

Zink

Oral verabreichtes Zink blockt die Kupferaufnahme der Enterozyten. Die empfohlene Dosierung liegt bei 5-10 mg/kg elementaren Zinks zweimal täglich (**Tabelle 1**), wobei man sich initial am oberen Ende dieser Spanne orientiert und die Dosierung später für die Erhaltungstherapie reduziert (12). Auch hier wird das Verabreichen im Abstand von 1-2 Stunden von den Mahlzeiten empfohlen, da Nahrung die Wirksamkeit des Arzneimittels herabsetzen kann.

Übermäßiges Zink kann schädlich sein. So können Zinkkonzentrationen im Plasma von über 1000 µg/dl eine Hämolyse verursachen. Um eine sichere Behandlung zu gewährleisten, sollten die Zinkkonzentrationen im Plasma während der Behandlung überwacht werden. Zu beachten ist, dass es drei Monate dauern kann, bis orale Zinkgaben die Kupferaufnahme aus dem Darm wirksam blockieren. Bei Patienten mit klinischer Kupfer-assoziiierter Hepatitis wird die Zinkbehandlung deshalb nicht als Monotherapie empfohlen.



LITERATUR

1. Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol* 2008;4:176-185.
2. Kaler SG. ATP7A-related copper transport diseases — emerging concepts and future trends. *Nat Rev Neurol* 2011;7:15-29.
3. Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson Disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-2111.
4. van de Sluis B, Rothuizen J, Pearson PL, et al. Identification of a new copper metabolism gene by positional cloning in a purebred dog population. *Hum Mol Genet* 2002;11:165-173.
5. Fieten H, Gill Y, Martin AJ, et al. The Menkes and Wilson Disease genes counteract in copper toxicosis in Labrador Retrievers: a new canine model for copper metabolism disorders. *Dis Model Mech* 2016;9:25-38.
6. Fieten H, Hooijer-Nouwens BD, Biourge VC, et al. Association of dietary copper and zinc levels with hepatic copper and zinc concentration in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med* 2012;26:1274-1280.
7. Langlois DK, Smedley RC, Schall WD, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med* 2013;27:491-499.
8. Fieten H, Biourge VC, Watson AL, et al. Dietary management of Labrador Retrievers with subclinical hepatic copper accumulation. *J Vet Intern Med* 2015;29:822-827.
9. Fieten H, Biourge V, Watson A, et al. Nutritional management of inherited copper-associated hepatitis in the Labrador Retriever. *Vet J* 2014;199:429-433.
10. Fieten H, Hugen S, van den Ingh TS, et al. Urinary excretion of copper, zinc and iron with and without D-penicillamine administration in relation to hepatic copper concentration in dogs. *Vet J* 2013;2:468-473.
11. Fieten H, Dirksen K, van den Ingh TS, et al. D-penicillamine treatment of copper associated hepatitis in Labrador Retrievers. *Vet J* 2013;196:522-527.
12. Brewer GJ, Dick RD, Schall W, et al. Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:564-568.



SCHLUSSFOLGERUNG

Kupfer-assoziierte Hepatitis ist eine hereditäre Erkrankung, bei der die diätetische Kupferaufnahme einen wichtigen Risikofaktor darstellt. Die Erkrankung ist sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht eine Herausforderung, da zum einen klinische Symptome oft erst dann auftreten, wenn bereits ein Leberschaden vorhanden ist, und zum anderen die klinischen und klinisch-pathologischen Anomalien nicht spezifisch sind für die zugrundeliegende Kupfer-assoziierte Lebererkrankung. Mit einer relativ frühen Diagnose, einem strikten Monitoring und einem konsequenten Management haben betroffene Hunde eine normale Lebenserwartung.

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN... PERIANALE FISTELN BEI HUNDEN

Perianale Fisteln sind ein häufiges und schwieriges Problem, dem wir in der klinischen Praxis allzu oft begegnen. Aufgrund der chronisch-progressiven Natur kann sich die Erkrankung als eine wahre Herausforderung für Tierärzte erweisen, Lindsay McKay gibt uns aber einige wertvolle Hinweise für die Optimierung der Therapie und die Kontrolle des Rezidivrisikos.

Lindsay W. McKay,
DVM, Dipl. ACVD, VCA
Arboretum View Animal
Hospital, Chicago, Illinois, USA



Dr. McKay schloss ihr Studium 2003 an der University of Florida ab, beendete 2007 eine dermatologische Residency in einer privaten Praxis und erhielt im selben Jahr ihre Board Certification in Dermatologie. Sie ist aktiv tätig in den Bereichen Fortbildung und klinische Forschung, wo sie an mehreren dermatologischen Studien über neue Therapien gegen die canine atopische Dermatitis und Juckreiz beteiligt ist.

KERNAUSSAGEN

1 Perianale Fisteln sind eine Erkrankung, bei der sich Fistelgänge in der Haut und in tieferen Schichten des die Analregion umgebenden Gewebes bei Hunden bilden.

2 Über 80 % der betroffenen Hunde sind Deutsche Schäferhunde. Auch wenn die Ätiologie multifaktoriell ist, scheint eine genetische Prädisposition unstrittig.

3 Der Nachweis einer immunvermittelten Ätiologie hat zu einer wirksameren Behandlung geführt und zum besseren Verständnis der Notwendigkeit von Langzeittherapien für den Erhalt der Remission.

4 Ciclosporin (+/- Ketokonazol) ist die erfolgreichste Therapie, neben Tacrolimus bei geringgradigen Formen oder als Erhaltungstherapie. Eine chirurgische Behandlung kann erforderlich sein.

●○○○ Einleitung

Perianalfisteln, auch als Perianal Fistula Disease (PFD) oder canine Analfurunkulose bezeichnet, sind eine Erkrankung, bei der sich Fistelgänge in der Haut und in den tieferen Schichten des die Analregion umgebenden Gewebes bei Hunden bilden. Bei den meisten betroffenen Tieren handelt es sich um eine schmerzhaft und zehrende Erkrankung mit klinischen Symptomen, die vom Belecken der betroffenen Region über hämopurulenten Ausfluss mit üblem Geruch bis hin zu Schwierigkeiten bei der Defäkation oder sogar Obstipation reichen. Es kann zwar eine große Bandbreite verschiedener Rassen betroffen sein, der Deutsche Schäferhund ist aber eindeutig überrepräsentiert, eine Tatsache, die auf eine genetische Prädisposition hinweist. Wichtig ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung, damit die erkrankten Hunde eine gute Lebensqualität aufrechterhalten können. Der Schlüssel zum Erfolg liegt in einer eingehenden Kommunikation mit dem

Besitzer, da die meisten Hunde eine längere Erhaltungstherapie benötigen, um die Erkrankung dauerhaft in Remission zu halten.

●●○○ Ätiologie

Unser Wissen über Perianalfisteln hat sich seit der erstmaligen Beschreibung dieser Erkrankung in den 1960er Jahren dramatisch verändert. Ursprünglich ging man davon aus, dass es sich bei dieser Erkrankung um das Resultat anatomischer Faktoren handelte wie (I) einer breiten Rutenbasis, (II) einer niedrigen Rutenhaltung und (III) einer erhöhten Dichte apokriner Schweißdrüsen in der Region um den Analkanal (1). Über viele Jahrzehnte erfolgte die Behandlung von Perianalfisteln auf chirurgischem Weg mittels Rutenamputation, Debridement und Debulking der Fistelgänge oder Exstirpation der Analbeutel (Sakkulektomie). In einigen Fällen kann eine chirurgische Intervention zwar durchaus

erforderlich sein, die meisten Tierärzte behandeln Perianalfisteln heute jedoch auf medikamentösem Weg. Dieser neue therapeutische Ansatz hat seinen Ursprung in unserem jüngsten Verständnis dieser Erkrankung, demzufolge Perianalfisteln – zumindest teilweise – auf eine immunologische Dysfunktion zurückzuführen sind. Perianalfisteln beim Hund weisen zahlreiche gemeinsame Charakteristika und bestimmte gemeinsame Varianten mit Morbus Crohn beim Menschen auf, einschließlich klinischer Symptome, histopathologischer Muster und des Ansprechens auf eine Ciclosporin-Therapie (2-6). Man geht davon aus, dass sich Morbus Crohn infolge einer autoimmunen Attacke gegen Zellen des Gastrointestinaltraktes oder assoziierte mikrobielle Antigene entwickelt (7). Ein spezifisches kausales Antigen für canine Perianalfisteln wurde bislang nicht gefunden, es wird jedoch vermutet, dass die Entzündung ursächlich auf unangemessene Immunantworten auf die normale Flora in den Fäzes oder der Haut der Perianalregion zurückzuführen ist (5). Wie beim Menschen konnte zudem eine genetische Prädisposition für die Entwicklung der caninen Erkrankung nachgewiesen werden (8, 9). Bei über 80 % der betroffenen Hunde handelt es sich um Deutsche Schäferhunde (DSH) (10). Die Forschung fand heraus, dass Deutsche Schäferhunde mit einem spezifischen MHC-Klasse-2-Allel und -Haplotyp eine fünffach höhere Wahrscheinlichkeit haben, Perianalfisteln zu entwickeln (9). Und schließlich wird vermutet, dass es bei Hunden eine starke Korrelation zwischen Perianalfisteln, Colitis und Futtermittelallergie gibt (11). Perianalfisteln haben also eine komplexe und multifaktorielle Pathogenese, die sich bei verschiedenen Hunden wahrscheinlich unterscheidet, insbesondere bei Rassen außer dem DSH.

●●●● Signalement

Perianalfisteln treten zwar am häufigsten beim DSH auf – Studien zufolge gehören bis zu 84 % der betroffenen Hunde dieser Rasse an –, es gibt aber auch Berichte über andere Rassen mit dieser Erkrankung, einschließlich Labrador, Englische Bulldogge, Beagle, Spaniel, Collie, Border Collie und Old English Sheepdog sowie Mischlingshunde (10). Die Erkrankung tritt häufiger bei Hunden mittleren Alters auf – das mittlere Alter zu Krankheitsbeginn liegt bei vier bis sieben Jahren –, eine definitive geschlechtsspezifische Prädisposition konnte dagegen bislang nicht bestätigt werden (10).

Abbildung 1. Geringgradige perianale Fisteln mit einer geringen Anzahl kleiner Fistelgänge.



© Lindsay McKay

●●●● Klinische Symptome und Diagnose

Die Diagnose von Perianalfisteln erfolgt auf der Basis von Signalement, Vorbericht, klinischen Symptomen und Befunden der klinischen Untersuchung. Wird ein Hund mit Perianalfisteln zur Untersuchung vorgestellt, berichten die Besitzer am häufigsten von Symptomen wie schmerzhafte Defäkation, Pressen bei der Defäkation, Blut im Kot, Konstipation oder Obstipation, Diarrhoe oder bandartig geformter Kot, erhöhte Defäkationsfrequenz, purulenter perianaler Ausfluss und/oder Blutungen, perianales Lecken oder Schlittenfahren, übler Geruch und/oder Gewichtsverlust (10). Bei der Untersuchung der Perianalregion fallen häufig multiple Fistelgänge auf, die in hochgradigen Fällen den gesamten Umfang des Anus einbeziehen können, sowie eine feuchte Dermatitis und hämopurulenter Ausfluss (**Abbildung 1-3**). Die klinische Untersuchung sollte nach Möglichkeit immer eine rektale Untersuchung einschließen. In Anbetracht der lokalen Schmerzhaftigkeit dieser Erkrankung kann für eine umfassende und aussagekräftige klinische Beurteilung eine Sedation oder Allgemeinanästhesie erforderlich sein. Es ist sehr wichtig, Perianalfisteln korrekt zu diagnostizieren und sie zuverlässig abzugrenzen von anderen Differenzialdiagnosen wie chronischen Analbeutelabszessen mit sekundärer Fistelbildung, Colitis, Perianaltumoren (einschließlich Adenokarzinome der Analbeutel), kaustischen Verletzungen und/oder unbehandelten Bisswunden (1). Eine Studie zeigte, dass 50 % der Patienten mit Perianalfisteln begleitend auch die histopathologische Diagnose einer Colitis aufwiesen (12). Da Colitis und Perianalfisteln sehr ähnliche klinische Symptome haben, können bei gleichzeitigem Vorliegen beider Erkrankungen eine Koloskopie und eine Biopsie erforderlich sein, um das gesamte Ausmaß der Erkrankung abzuklären. Wenn Perianalfisteln auch die Analbeutel einbeziehen, kann dies die Gesamtprognose des betroffenen Hundes beeinflussen, die Behandlung der Perianalfisteln erschweren und die Rezidivrate erhöhen. Meiner Meinung nach ist eine zytologische Untersuchung des perianalen Bereiches wichtig, um Sekundärinfektionen nachzuweisen, z. B. mit Staphylokokken. Sind bei der Zytologie intrazelluläre Bakterien in Entzündungszellen nachweisbar, insbesondere Diplokokken, weist dies wahrscheinlich auf eine sekundäre Hautinfektion hin, die eine antibiotische Behandlung rechtfertigt.

Abbildung 2. Mittelgradige perianale Fisteln mit mehreren großen Fistelgängen.



© Lindsay McKay

© David Scarff



Abbildung 3. Hochgradige perianale Fisteln, die nahezu die gesamte Perinealregion umfassen.

© David Scarff



Abbildung 4. Hochgradige perianale Fisteln mit großen Fistelgängen, die das perineale Gewebe und den Anus umfassen und sich in das Rektum hinein ausdehnen.

●●●○ Behandlung

Perianalfisteln sind eine chronisch-progressive entzündliche Erkrankung, die gekennzeichnet ist von einem im Laufe der Zeit tendenziell zunehmenden Erkrankungsgrad und in vielen Fällen von periodischen Flare-Ups des Krankheitsgeschehens. Spontane Heilungen kommen äußerst selten vor, und im Allgemeinen ist eine lebenslange Therapie erforderlich, um die Erkrankung in Remission zu halten (10). Die Behandlung besteht aus einer Kombination von medikamentöser, diätetischer und (in einigen Fällen) chirurgischer Therapie.

Chirurgische Therapie

Anfangs wurden Perianalfisteln als ein anatomisches Problem beschrieben, das eine chirurgische Korrektur erforderlich macht. Heute ist die medikamentöse Behandlung der Grundpfeiler der Therapie. Ziel der chirurgischen Behandlung war in der Regel die Entfernung nekrotischen Gewebes und die Zerstörung der epithelialen Auskleidung, um Rezidive zu verhindern, die beschriebenen Erfolgsraten variierten jedoch je nach Operationsmethode zwischen 48 und 97 % mit Rezidivraten von nahezu 70 % (10). Chirurgische Komplikationen werden häufig beschrieben, wobei sich in bis zu 15 % der Fälle eine Analstenose entwickelt und in bis zu 27 % der Fälle eine Kotinkontinenz (10). Bei Kombination von medikamentöser, diätetischer und chirurgischer Therapie kommt es einer Studie zufolge dagegen zu einer vollständigen oder nahezu vollständigen Resolution der Fisteln in 88 % der Fälle, und bei der Follow-Up-Untersuchung ein Jahr später zeigen nahezu 80 % der Hunde keine klinischen Symptome, während die restlichen 20 % der Hunde lediglich geringgradige oder intermittierende klinische Symptome aufweisen (13). In besagter Studie wurden 33 betroffene Hunde initial mit Cephalexin, Metronidazol und Sulfasalazin behandelt, kombiniert mit einer Diät nahrung aus weißem Fisch und Kartoffeln über bis zu 6 Monate. Anschließend wurden die Fistelgänge und beide Analbeuteln *en bloc* chirurgisch exzidiert. Die Diät nahrung mit dem neuen Protein wurde nach der Operation weiterhin verabreicht. Kotinkontinenz wurde bei keinem der operierten Hunde beschrieben, und die Kombination aus medikamentöser und chirurgischer Therapie ging insgesamt mit weniger Komplikationen einher, als die in früheren Berichten beschriebenen rein

chirurgischen Behandlungen. Meine Therapie der ersten Wahl bei Perianalfisteln ist aber nach wie vor die medikamentöse Behandlung mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Arzneimitteln, insbesondere vor dem Hintergrund unseres heutigen Verständnisses der Ätiologie sowie der hohen Rezidivraten und der potenziell schwerwiegenden Komplikationen in einigen chirurgisch behandelten Fällen. Bei Patienten mit perianalen Fisteln und begleitender Analbeutelentzündung (Sacculitis) oder in Fällen mit einer Kommunikation zwischen Fistelgängen und Analbeutel (**Abbildung 4 und 5**) kann aber durchaus ein chirurgischer Eingriff erforderlich sein, wenn die medikamentöse Therapie allein nicht ausreichend wirksam ist. In der Praxis sehe ich dieses Szenario selten, es handelt sich aber um eine häufige Ursache rezidivierender Perianalfisteln, die in aller Regel eine Exstirpation des Analbeutels (Sakkulektomie) erforderlich macht.

Medikamentöse Therapie

Aufgrund der vermuteten immunologischen Ätiologie perianaler Fisteln und der Ähnlichkeit mit dem humanen Gegenstück – Morbus Crohn – werden heute primär immunsuppressive oder immunmodulatorische Therapien eingesetzt. Da es sich bei Perianalfisteln um eine chronische und lebenslange Erkrankung handelt, kann man die erste Phase der Behandlung als Einleitungsphase betrachten, in der der Tierarzt versucht, zu behandeln, bis die Erkrankung in vollständiger oder nahezu vollständiger Remission ist und die klinischen Symptome unter Kontrolle sind. Im Anschluss daran folgt die zweite Phase der Behandlung, in der Erhaltungsmedikamente eingesetzt werden, um die Erkrankung über längere Dauer unter Kontrolle zu halten. In der Einleitungsphase werden am häufigsten Ciclosporin (mit oder ohne Ketokonazol), Glucocorticoide, Azathioprin und Tacrolimus topisch eingesetzt. Prednison in immunsuppressiver Dosierung (initial 2 mg/kg alle 24 Std.) ist aufgrund der laut Literatur geringen Wirksamkeit nicht meine erste Wahl als Monotherapie. Untersuchungen zufolge führt Prednison in 33 % der Fälle zu einer vollständigen Remission der Fisteln und bei weiteren 33 % der Patienten zu einer partiellen Remission (10). Eine weitere mit moderatem Erfolg in der Behandlung von Perianalfisteln eingesetzte



Abbildung 5. Nach der medikamentösen Behandlung: Ein residualer Fistelgang über dem linken Analbeutel. Es handelt sich um den Hund aus Abbildung 2, bei dem möglicherweise eine Sakkulektomie angezeigt ist.

immunsuppressive Therapie ist die Gabe von Azathioprin. In Anbetracht der mehrere Wochen dauernden Latenzzeit bis zum Erreichen optimaler Azathioprinkonzentrationen im Blut wird während der Einleitungsphase eine begleitende Gabe von Prednison empfohlen. Die einleitende Dosierung von Azathioprin beträgt 2 mg/kg alle 24 Std. bis zur Remission der Fisteln, dann wird die Dosierung auf 2 mg/kg alle 48 Std. zurückgefahren und schließlich, wenn möglich, auf eine Erhaltungsdosis von 1 mg/kg alle 48 Std. Eine vollständige oder partielle Remission wird bei 64 % von 14 mit Azathioprin und Prednison behandelten Hunden beschrieben [14]. Bei Behandlung mit Azathioprin ist ein begleitendes labor diagnostisches Monitoring, einschließlich großem Blutbild und Serumchemie, zur Überwachung auf Myelosuppression und Lebertoxizität erforderlich. Eine jüngste Studie untersuchte die Anwendung von Mycophenolatmofetil zur Behandlung von Perianalfisteln bei einem einzelnen Hund. Mycophenolatmofetil ist eine



„Anfangs wurden Perianalfisteln als ein anatomisches Problem beschrieben, das eine chirurgische Korrektur erforderlich macht. Heute ist die medikamentöse Behandlung der Grundpfeiler der Therapie.“

Lindsay W. McKay

relativ selektiv auf Lymphozyten wirkende immunsuppressive Substanz, die zur Behandlung einer großen Bandbreite immunvermittelter Erkrankungen eingesetzt wird. Bei diesem einzelnen Hund erwies sich Mycophenolatmofetil nach vierwöchiger Behandlung jedoch nicht als hilfreich gegen die Perianalfisteln [15].

Das wirksamste Arzneimittel gegen Perianalfisteln und meine Behandlung der Wahl ist Ciclosporin. Es handelt sich um einen Calcineurininhibitor, der die IL-2-Transkription hemmt und so die Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten verhindert. Diese immunmodulatorische Wirkung soll die Perianalfisteln vermutlich zugrundeliegende immunologische Dysfunktion behandeln [16]. Betrachten wir die Ergebnisse verschiedener Studien, die eine erfolgreiche Resolution der klinischen Symptome und eine vollständige klinische Remission der Perianalfisteln nach Behandlung mit Ciclosporin beschreiben, so sehen wir, dass bei 69 bis 100 % der Hunde sämtliche klinischen Symptome zurückgingen, wobei eine vollständige Remission bei 69 bis 93 % der Hunde beobachtet wurde [17-20]. In einigen dieser Studien beschrieben die Autoren jedoch Rezidivraten von etwa 50 % nach dem Absetzen des Ciclosporins [17, 20]. Die der Erkrankung zugrundeliegende immunvermittelte Ätiologie und die hohe Rezidivrate sprechen dafür, dass für ein langfristiges Management von Perianalfisteln eine chronische Erhaltungstherapie erforderlich ist. Bei Verwendung von Ciclosporin als Monotherapie reichen die initialen Dosierungen von 4 bis 8 mg/kg alle 24 Std., bis die Läsionen in Remission sind [11,21]. Eine deutliche klinische Besserung ist bereits zwei Wochen nach Behandlungsbeginn festzustellen [17]. Sobald alle Läsionen in Remission sind, kann das Ciclosporin bis zur Erhaltungsdosierung ausgeschlichen werden. Dabei ziehe ich es vor, die tägliche Gesamtdosis beizubehalten und stattdessen die Anzahl der Behandlungstage pro Woche zu reduzieren. Ziel ist es letztlich, das Ciclosporin über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten vollständig abzusetzen, flankiert von einer topischen Behandlung mit Tacrolimus als Erhaltungstherapie **(Box 1)**. Einige Patienten werden zwar weiterhin Ciclosporin benötigen, die Mehrzahl wird aber eine gewisse Dosisreduzierung tolerieren. Da es keine Korrelation gibt zwischen der Talkonzentration von Ciclosporin im Plasma und der Wirksamkeit der Behandlung von Perianalfisteln, wird eine routinemäßige Überwachung des Ciclosporinspiegels gegenwärtig nicht empfohlen [16]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Ciclosporin sind gastrointestinale Störungen (Anorexie, Erbrechen, weicher Kot oder Diarrhoe), zu den eher chronischen Nebenwirkungen gehören eine gingivale Hyperplasie und Hirsutismus. Selten werden auch eine Papillomatose, atypische bakterielle oder mykotische Infektionen und Psoriasis-ähnliche Dermatitiden beschrieben.

Da es sich bei Ciclosporin um ein teures Arzneimittel handelt und die meisten betroffenen Hunde Vertreter großer Rassen sind, die höhere Dosierungen erfordern, kann Ketokonazol hinzugefügt werden, um die Kosten zu senken*. Ketokonazol wirkt über eine kompetitive Hemmung des Cytochrom P450 3A Enzyms und führt auf diesem Weg zu einer verlängerten Halbwertszeit von Ciclosporin im Serum und höheren Ciclosporinkonzentrationen im Blut [22]. Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie mit Ciclosporin und Ketokonazol reichen von 0,5 mg/kg alle 12 Std. bis 5 mg/kg alle 24 Std. für Ciclosporin und 5-7,5 mg/kg alle 12-24 Std. für Ketokonazol [11, 22]. Meine aktuelle Einleitungsbehandlung der Wahl besteht aus Ciclosporin in einer Startdosierung von 2,5 mg/kg alle 24 Std., kombiniert mit Ketokonazol in einer Dosierung von 7,5 mg/kg alle 24 Std. Einer Studie zufolge reduzieren diese Kombinationsprotokolle die Kosten der Therapie um

* In Deutschland reduziert sich die Bedeutung von Ketokonazol zur Einsparung von Ciclosporin durch den im Vergleich zu den USA höheren Preis.

bis zu 70 %, und dies ohne Veränderung der Wirksamkeit im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ciclosporin (21). Ketokonazol kann ebenfalls GI-Störungen auslösen und (seltener) auch eine Hepatotoxizität, eine Thrombozytopenie oder Hautreaktionen, einschließlich Juckreiz und Alopezie.

Tacrolimus ist ein topischer Calcineurinhemmer mit ähnlichen immunmodulatorischen Wirkungen wie Ciclosporin und kann in geringgradigen Fällen perianaler Fisteln als Monotherapie eingesetzt werden (**Abbildung 1**). Eine Studie zu Tacrolimus als Monotherapie beschreibt eine Remission bei 50 % der behandelten Hunde mit einer signifikanten Besserung der klinischen Symptome bei 90 % der behandelten Hunde. Wie häufig bei Perianalfisteln wurde in rund 50 % der Fälle nach dem Absetzen der Behandlung ein Rezidiv beobachtet (23). Eine weitere Studie untersuchte die Anwendung von Tacrolimus in Verbindung mit Prednison, einer Diätahrung mit neuem Protein und einer Kurzzeitbehandlung mit Metronidazol. Die Autoren beschreiben eine vollständige Resolution bei 87 % der Hunde ohne Rezidiv im Laufe einer zweijährigen Follow-Up-Periode (24). Die Erhaltungstherapie in dieser Studie bestand aus einer topischen Applikation von Tacrolimus alle ein bis sieben Tage, wobei 73 % der Hunde weiterhin eine Diätahrung mit neuem Protein erhielten und 33 % der Hunde Prednison intermittierend alle 48 Stunden (24). Ich denke, Tacrolimus kann zur Behandlung geringgradiger perianaler Fisteln eingesetzt werden (initial als zweimal



© Candace Sousa

Abbildung 6. Mittel- bis hochgradige perianale Fisteln mit begleitender mukokutaner Pyodermie.

Box 1. So behandle ich Perianalfisteln mit Ciclosporin/Ketokonazol/Tacrolimus; von der Einleitungstherapie bis zur Erhaltungstherapie.

- **Initiale Visite:** Beginn der Einleitungstherapie. Ciclosporin (2,5 mg/kg alle 24 Std.) kombiniert mit Ketokonazol (7,5 mg/kg alle 24 Std.). Zusätzlich orale Antibiotika, wenn eine Sekundärinfektion vorliegt, z. B. Cephalexin (22-30 mg/kg alle 12 Std.). Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen.
- **1. Kontrolluntersuchung:** Zusätzlich Tacrolimus alle 12 Std. auf die betroffenen Areale. Wenn die Perianalfisteln in Remission sind, Ciclosporin und Ketokonazol ausschleichen, d. h. Dosis beibehalten, aber Applikationshäufigkeit reduzieren auf 5 Mal pro Woche (z. B. Mittwoch und Sonntag auslassen). Sind die Perianalfisteln nicht in Remission, aktuelles Dosierungsregime inkl. Tacrolimus beibehalten. Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen.
- **2. Kontrolluntersuchung:** Wenn die Perianalfisteln weiterhin in Remission sind, Fortsetzung des Ausschleichens der oralen Arzneimittel durch Reduzierung der Applikationshäufigkeit auf alle 48 Stunden bei Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Behandlung alle 12 Std. Wenn die Perianalfisteln jetzt vollständig unter Kontrolle sind, weiter ausschleichen wie oben angegeben. Sind die Perianalfisteln immer noch nicht in Remission, 25 %ige Dosiserhöhung der oralen Arzneimittel in Betracht ziehen. Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen.
- **3. Kontrolluntersuchung:** Wenn die Perianalfisteln weiterhin in Remission sind, Fortsetzung des Ausschleichens der oralen Arzneimittel von alle 48 Std. auf zweimal wöchentlich bei Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Behandlung alle 12 Std.; Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen.
- **4. Kontrolluntersuchung:** Wenn die Perianalfisteln weiterhin in Remission sind, Absetzen der oralen Arzneimittel bei Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Behandlung alle 12 Std.; Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen.
- **5. Kontrolluntersuchung:** Wenn die Perianalfisteln weiterhin in Remission sind, Tacrolimus-Behandlung reduzieren auf alle 24 Std.; Kontrolluntersuchung in 30 Tagen anberaumen. Wenn es dem Patienten weiterhin gut geht, kann die Tacrolimus-Behandlung weiter reduziert werden bis die geringste Applikationshäufigkeit erreicht ist, mit der die Fisteln in Remission gehalten werden können – oft bedeutet dies alle 24 Std. bis wöchentlich.

tägliche Behandlung), es eignet sich aber auch gut als Langzeiterhaltungstherapie (alle 24 bis 72 Std.), um Flare-Ups klinischer Symptome und rezidivierende Fisteln zu verhindern. Als Erhaltungstherapie kann die Behandlung mit Tacrolimus eingeleitet werden, sobald die orale immunmodulatorische Therapie, z. B. mit Ciclosporin und Ketokonazol, wirksam beginnt, die klinischen Symptome zu kontrollieren und die Perianalregion des Hundes zu Hause durch den Besitzer topisch behandelt werden kann.

Am Horizont tauchen aber auch verschiedene neue Therapien zur Behandlung perianaler Fisteln auf. In einigen aktuellen klinischen Studien aus der Humanmedizin werden zum Beispiel mesenchymale Stammzellen zur Behandlung des fistulierenden Morbus Crohn mit positiven Ergebnissen eingesetzt. In einer kleinen Pilotstudie wurden sechs Hunde mit therapieresistenten perianalen Fisteln mit einer Injektion mesenchymaler Stammzellen, die von humanen embryonalen Stammzellen stammten, behandelt und waren drei Monate später frei von Läsionen, sechs Monate nach der Behandlung entwickelten zwei Hunde jedoch Rezidive (25). Diese Therapieform befindet sich gegenwärtig noch im Forschungsstadium und steht für die Klinik nicht zur Verfügung.

Diätetische Therapie

Aufgrund der bei einigen Hunden vermuteten Verbindung zwischen perianalen Fisteln, Colitis und Futtermittelallergie kann eine Eliminationsdiät mit einem neuen Protein oder hydrolysierten Proteinen bei der Behandlung betroffener Tiere hilfreich sein (11). Eine retrospektive Studie zur Untersuchung von Futtermittelunverträglichkeiten mit dermatologischen Symptomen fand heraus, dass 100 % der betroffenen Hunde Juckreiz zeigten und 3 von 16 Hunden auch perianale Fisteln aufwiesen. Da es sich bei allen drei Hunden mit perianalen Fisteln um Deutsche Schäferhunde handelte, können diese Daten zwar nicht auf andere Rassen extrapoliert werden, beim DSH könnte es in Anbetracht dieser Befunde aber durchaus einen Zusammenhang zwischen Perianalfisteln und Futtermittelallergie geben. Weitere Unterstützung erfährt diese Hypothese einer potenziellen Rolle von Futtermittelunverträglichkeiten in der Pathogenese perianaler Fisteln durch die Beobachtung, dass die Fütterung einer Diätahrung mit neuem Protein zu

niedrigeren Rezidivraten nach chirurgischer Exzision erkrankten Gewebes und bilateraler Exstirpation der Analbeutel (Sakkulektomie) führt (13). Die geringere Rezidivinzidenz in dieser Studie wurde auf die Diät-nahrung mit neuem Protein zurückgeführt. Da Arzneimittel wie Ciclosporin GI-Störungen hervorrufen können, empfehle ich die Umstellung auf eine Diät-nahrung mit neuem Protein in der Regel während der Erhaltungsphase der medikamentösen Therapie, wenn der Patient weniger orale Arzneimittel erhält. Ich ermutige Besitzer insbesondere dann zu einer entsprechenden Eliminationsdiät, wenn der Hund noch weitere Symptome einer Futtermittelallergie zeigt, wie z. B. Juckreiz oder Rezidive von Läsionen bei Ausschleichen von Arzneimitteln oder Flare-Ups bei niedrigerer Dosierung der Erhaltungstherapie. Für meine Eliminationsdiäten empfehle ich Diät-nahrungen mit neuen Proteinen oder mit hydrolysierten Proteinen über einen Zeitraum von mindestens acht Wochen.

Antibakterielle Therapie

Sekundäre bakterielle Hautinfektionen können eine häufige Folge perianaler Fisteln sein (**Abbildung 6**). Topische Maßnahmen zur Sauberhaltung der Perinealgegend sind deshalb hilfreich zur Behandlung und/oder Prävention bakterieller Hautinfektionen. Diese umfassen das Scheren überschüssiger Haare, die Anwendung topischer Antiseptika zur Reinigung der Region und die Applikation topischer Antibiotika. Abhängig vom Ausmaß der Infektion können auch orale Antibiotika erforderlich sein. Ich bevorzuge entweder Cephalexin (22-30 mg/kg alle 12 Std.) oder Cefpodoxim (5-10 mg/kg alle 24 Std.) zur empirischen antibiotischen Therapie. Weitere gute Optionen sind Metronidazol (10-15 mg/kg alle 12 Std.) oder Amoxicillin/Clavulansäure (14,5-22 mg/kg alle 12 Std.). Erweist sich die Infektion als therapieresistent gegen die empirische antibiotische Behandlung, ist eine Kultur mit Empfindlichkeitstest anzuraten. Meiner Meinung nach kann auch eine adjunktive topische antibiotische Therapie mit Mupirocin oder Silbersulfadiazin hilfreich sein, wenn der Patient die Applikation toleriert.



SCHLUSSFOLGERUNG

Perianale Fisteln sind eine chronische, potenziell schwächende und zehrende Erkrankung, die historisch schwierig zu behandeln und durch eine hohe Rezidivrate gekennzeichnet war, die häufig zu einer vorsichtigen Prognose führte. Unser neueres Verständnis der immunvermittelten Ätiologie hat zur Entwicklung wirksamerer Therapien geführt und darüber hinaus zu der Erkenntnis, dass für eine dauerhafte Aufrechterhaltung der Remission chronische Erhaltungstherapien erforderlich sind. Meine Behandlung der Wahl ist die Therapie mit Ciclosporin, in der Regel kombiniert mit Ketoconazol und der späteren Beigabe von Tacrolimus als Langzeiterhaltungstherapie zur Unterstützung der Rezidivprävention. Bei persistierender Beteiligung der Analbeutel kann eine Sakkulektomie nach initialer immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Therapie erforderlich sein. Berücksichtigen müssen wir aber auch die Rolle von Futtermittelallergien und die Notwendigkeit von Eliminationsdiäten als Teil eines umfassenden Managements dieser Erkrankung.



LITERATUR

- DeNovo RC, Bright RM. Recto-anal Disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2000;1264-1266.
- Day MJ, Weaver BM. Pathology of surgically resected tissue from 305 cases of anal furunculosis in the dog. *J Small Anim Pract* 1992;33: 583-589.
- House A, Gregory SO, Catchpole B. Expression of cytokine mRNA in canine anal furunculosis lesions. *Vet Rec* 2003;153:354-358.
- Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, et al. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;102:1620-1627.
- Tivers MS, Catchpole B, Gregory S, et al. Interleukin-2 and interferon-gamma mRNA expression in canine anal furunculosis lesions and the effects of cyclosporine therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2008;125:31-35.
- Matthews KA, Sukhiani HR. Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:1249-1253.
- Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep* 2015;7:44.
- Massey J, Short AD, Catchpole B, et al. Genetics of canine anal furunculosis. *Immunogenetics* 2014;66:311-324.
- Kennedy LJ, O'Neill T, House A, et al. Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 2007;71:51-56.
- Patterson AP and Campbell KL. Managing anal furunculosis in dogs. *Comp Cont Educ Practicing Vet* 2005;27:339-355.
- Proverbio D, Perego R, Spada E, et al. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *J Small Anim Pract* 2010;51:370-374.
- Jamieson PM, Simpson JW, Kirby BM, et al. Association between anal furunculosis and colitis in the dog: preliminary observations. *J Small Anim Pract* 2002;43:109-114.
- Lombardi RL and Marino DJ. Long-term evaluation of canine perianal fistula disease treated with exclusive fish and potato diet and surgical excision. *J Am Anim Hosp Assoc* 2008;44:302-307.
- Harkin KR, Phillips D, Wilkerson M. Evaluation of azathioprine on lesion severity and lymphocyte blastogenesis in dogs with perianal fistulas. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007;43:21-26.
- Ackermann AL, May ER, Frank LA. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin diseases in 14 dogs. *Vet Dermatol* 2017;28:195-199.
- Guagère E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporine A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 2004;15:61-74.
- Klein A, Deneuche A, Fayolle P, et al. Preoperative immunosuppressive therapy and surgery as a treatment for anal furunculosis. *Vet Surg* 2006;35:759-768.
- Mouatt JG. Cyclosporine and ketoconazole interaction for treatment of perianal fistulas in dogs. *Aust Vet J* 2002;80:207-211.
- Patricelli AJ, Hardie RJ, McAnulty JF. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1009-1016.
- Doust R, Griffith LK, Sullivan M. Evaluation of once-daily treatment with cyclosporine for anal furunculosis in dogs. *Vet Rec* 2003;152:225-229.
- Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, et al. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005;46:3-9.
- O'Neill T, Edwards GA, Holloway S. Efficacy of combined cyclosporine A and ketoconazole treatment of anal furunculosis. *J Small Anim Pract* 2004;45:238-243.
- Misseghers BS, Binnington AG, Mathews KA. Clinical observations of the treatment of canine perianal fistulas with topical tacrolimus in 10 dogs. *Can Vet J* 2000;41:623-627.
- Stanley B and Hauptman J. Long-term prospective evaluation of topically applied 0.1% tacrolimus ointment for treatment of perianal sinuses in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2009;235:397-404.
- Ferrer L, Kimbrel EA, Lam A, et al. Treatment of perianal fistulas with human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells: a canine model of human fistulizing Crohn's disease. *Regen Med* 2016;11:33-43.

DAS TOM UND JERRY SYNDROM

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen für Katzen mit Anfällen basieren weitgehend auf unserem Wissen über die canine Epilepsie. Jüngste Evidenzen legen jedoch nahe, dass diese Übertragung vereinfachend und möglicherweise irreführend sein könnte, wie uns Mark Lowrie und Laurent Garosi in ihrem Artikel über eine spezifische feline Erkrankung zeigen.

Mark Lowrie,

MA, VetMB, MVM, Dipl. ECVN, MRCVS, Dovecote Veterinary Hospital, Castle Donington, Derby, UK

Dr. Lowrie schloss sein Studium an der University of Cambridge ab und ist RCVS-Specialist und European Specialist für Veterinärneurologie. Er hat einen Master's Degree über steroidresponsive Meningitis-Arteritis bei Hunden, und sein besonderes Interesse gilt unwillkürlichen Muskelkontraktionen, Reflexepilepsie, entzündlichen Erkrankungen des ZNS und der feline Neurologie. Zurzeit ist er klinischer Leiter einer privaten Überweisungspraxis.



Laurent Garosi,

DVM, Dipl. ECVN, MRCVS, Davies Veterinary Specialists, Higham Gobion, Hitchin, UK

Dr. Garosi schloss sein Studium 1996 an der Tierärztlichen Hochschule Toulouse ab und ist RCVS-Specialist sowie European Specialist für Veterinärneurologie. Zurzeit ist er Leiter der neurologischen und neurochirurgischen Abteilung einer privaten Überweisungsklinik, wo er 2012 eine auf Katzen spezialisierte neurologische Abteilung aufbaute, die erste ihrer Art in Europa. Sein klinisches und wissenschaftliches Hauptinteresse gilt cerebrovaskulären Erkrankungen, bildgebenden Untersuchungen des Nervensystems und der feline Neurologie.

KERNAUSSAGEN

Feline Audiogenic Reflex Seizures (FARS) – auch bekannt als „Tom und Jerry Syndrom“ – ist eine Erkrankung älterer Katzen, die unter myoklonischen Anfällen mit gelegentlichen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen leiden.

Man geht davon aus, dass es sich um eine degenerative Erkrankung handelt, für die Birma-Katzen eine Prädisposition besitzen. Die Hälfte aller betroffenen Katzen ist taub.

Die Anfälle werden häufig durch Geräusche induziert, darunter sehr hohe, relativ leise Töne wie das Klappern von Schlüsseln oder das Tippen auf einer Computertastatur.

Die Behandlung mit Levetiracetam ist nachweislich sehr wirksam bei myoklonischen Anfällen.

●○○○ Einleitung

Informationen über Katzenkrankheiten werden oft durch Extrapolierung des Wissens über ähnliche Erkrankungen bei Hunden gewonnen. Das beste Beispiel hierfür sind Anfallserkrankungen bei Katzen, deren Behandlung und Management das widerspiegeln, was man bei Hunden mit Epilepsie für richtig hält. Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts wurde der Fokus aber immer mehr auf spezifische Anfallserkrankungen bei Katzen gerichtet.

Feline Audiogenic Reflex Seizures (FARS) – gelegentlich auch als „Tom und Jerry Syndrom“ bezeichnet, nach der bekannten Zeichentrickserie für Kinder – ist eine

dieser Erkrankungen, deren neue Erkenntnisse unser Management verschiedener Aspekte der Epilepsie bei Kleintieren in der Zukunft verändern könnten. Dieser Artikel beschreibt FARS und die Bedeutung dieser Erkrankung im Rahmen der feline Epilepsie.

●●○○ Klassifikation von Anfällen

Epilepsie wird definiert als chronische, rezidivierende Anfälle, denen nicht eine einzelne Krankheit zugrunde liegt, sondern eine Gruppe heterogener Erkrankungen (1). Historisch werden Anfälle entweder nach Ätiologie oder nach klinischem Typ (Symptomatologie) unterteilt.

Nach Ätiologie

Die drei ätiologischen Klassifikationen von Anfällen sind idiopathische (oder primäre) Epilepsie, symptomatische (oder sekundäre) Epilepsie und reaktive Anfälle (2). Der Begriff symptomatische Epilepsie beschreibt Anfälle, die Folgen einer nachweisbaren intrakraniellen strukturellen Läsion (z. B. eines Hirntumors [Abbildung 1]), einer entzündlichen oder infektiösen Erkrankung des Gehirns oder kongenitaler intrakranieller Missbildungen (z. B. Hydrocephalus) sind. Unter reaktiven Anfällen versteht man die Reaktion eines normalen Gehirns auf ein systemisches metabolisches oder toxisches Ereignis. Ist das metabolische oder toxische Ereignis vorüber, weist die Katze keine rezidivierenden Anfälle mehr auf, sodass reaktive Anfälle nicht als eine Form der Epilepsie betrachtet werden. Der Begriff idiopathische (oder primäre) Epilepsie ist reserviert für Patienten mit chronischen, rezidivierenden Anfällen ohne nachweisbare zugrundeliegende Ursache. Frühere Studien berichten, dass bei bis zu 87 % der Katzen mit rezidivierenden Anfällen eine nachweisbare Ursache für die Epilepsie zu finden ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Einschlusskriterien in diesen Studien Katzen mit partiellen Anfällen im Zusammenhang mit primärer Epilepsie ausschlossen (3). Heute gelten diese Daten als umstritten, weil spätere, umfassendere Studien zeigen, dass der Anteil epileptischer Katzen mit strukturellen oder reaktiven Anfällen mit etwa 10 % sehr viel niedriger ist, als zunächst angenommen (4).

Nach Symptomatologie

Die symptomatologische Klassifikation basiert auf der weithin anerkannten Unterteilung in generalisierte und fokale Anfälle (5).

1) Ein generalisierter Anfall geht vom Inneren beider Hemisphären des Vorderhirns (aber nicht notwendigerweise des gesamten Cortex) aus.

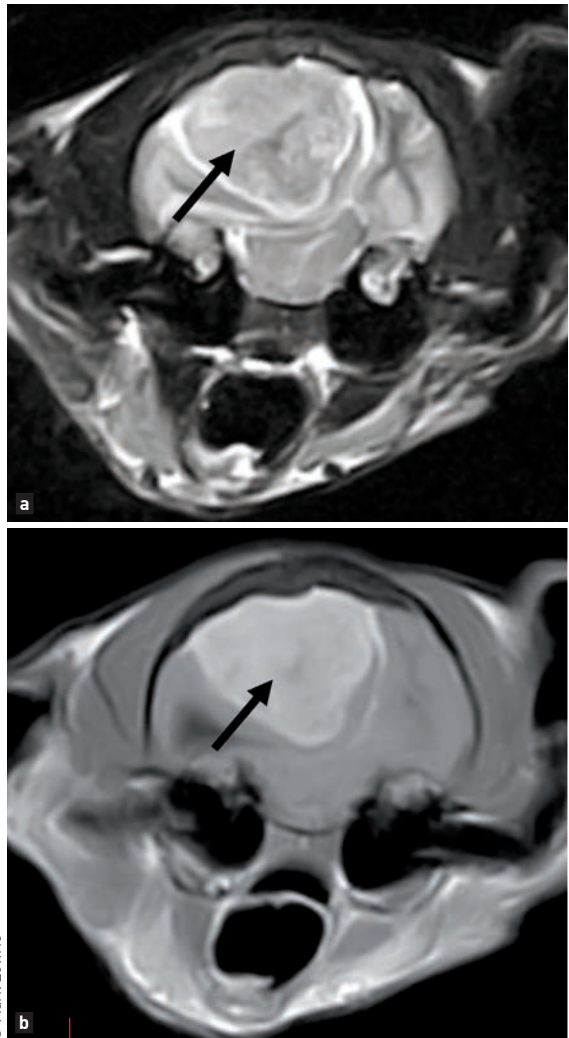
- Generalisierte tonisch-klonische Anfälle (generalized tonic-clonic seizures, GTCS) sind die häufigste Form generalisierter Anfälle, die klinisch relativ klar zu identifizieren sind. Die Katze fällt plötzlich um, verliert das Bewusstsein und zeigt kauende Kieferbewegungen, Schaumbildung am Maul, rudernde Gliedmaßenbewegungen und gelegentlich unwillkürlichen Harn- oder Kotabsatz. Diese Anfälle dauern in der Regel nicht länger als wenige Minuten.



„Feline Audiogenic Reflex Seizures (FARS) wird heute als eine Erkrankung verschiedener Aspekte der Epilepsie bei Kleintieren in der Zukunft verändern könnte.“

Mark Lowrie

- Generalisierte myoklonische Anfälle sind per Definition generalisierte Anfälle, da sie beide Hirnhemisphären einbeziehen und mit einem Verlust des Bewusstseins einhergehen. Sie sind aber häufig von so kurzer Dauer, dass eine objektive Messung des Bewusstseins nicht möglich ist, das heißt, bei der Beobachtung einer Episode fällt unter Umständen kein klar erkennbarer Bewusstseinsverlust auf. Myoklonische Anfälle sind gekennzeichnet durch plötzliche, kurze, schockartige unwillkürliche Kontraktionen, die oft den Auswirkungen eines elektrischen Schlages ähneln (6).
- Generalisierte Absence-Anfälle beschreiben Episoden, in denen eine Katze vorübergehend die Aufmerksamkeit für ihre Umgebung verliert, leer in den Raum starrt und nicht auf Stimuli reagiert, wie zum Beispiel das Rufen ihres Namens durch den



© Mark Lowrie

Abbildung 1. Hirntumoren können bei Katzen oft Anfälle verursachen. Die T2-gewichtete (a) und die T1-gewichtete (b) transversale Kontrastdarstellung des Gehirns auf der Ebenen der Bullae tympanicae einer 12 Jahre alten Katze zeigen eine große extradurale Zubildung (Pfeil) im Vorderhirn. Die Tumormasse ist isointens zu grauer Substanz in der T2 gewichteten Aufnahme, aber hyperintens in der T1-gewichteten Aufnahme mit homogener Kontrastverstärkung. Diese MRT-Befunde sprechen für ein Meningiom.

Besitzer (7). Diese Absenzen werden auch als „Petit Mal“-Anfälle bezeichnet.

2) Ein fokaler Anfall geht von einer spezifischen Region des Vorderhirns aus und ist auf eine Hemisphäre beschränkt. Fokale Anfälle können sich innerhalb derselben Hemisphäre ausbreiten oder in Regionen der anderen Hemisphäre und sich so zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall entwickeln. Die weitere Klassifikation unterscheidet eine „einfache“ und eine „komplexe“ Form des partiellen Anfalls, wobei eine subjektive Beurteilung des Bewusstseins erforderlich ist:

- Einfache partielle Anfälle: Der Patient hat ein unverändertes Bewusstsein und asymmetrische, lokale, motorische Symptome, z. B. faciale Zuckungen.
- Komplexe partielle Anfälle unterscheiden sich von einfachen partiellen Anfällen dadurch, dass sie mit einer zu einem gewissen Grad eingeschränkten mentalen Aktivität eingehen. Bei Katzen sind zwei Formen bekannt. Die erste Form wird als orofaziale Anfälle bezeichnet. Definierende Merkmale sind eine im MRT sichtbare pathologische Veränderung im Hippocampus und der serologische Nachweis von Antikörpern gegen den Komplex spannungsabhängiger Kaliumkanäle (8). Diese Form scheint in vielerlei Hinsicht Ähnlichkeiten mit der limbischen Encephalitis des Menschen aufzuweisen. Die zweite Form umfasst psychomotorische Anfälle, bei denen es sich um sogenannte „behaviorale“ Anfälle handelt, die das limbische System einbeziehen und sich als Wut, Aggression ohne Provokation, Fliegenfangen, im Kreis laufen, Bodenlecken, Vokalisieren, Schwanzjagen oder Sternegucken etc. äußern (9). Einige Autoren ordnen das Feline Hyperästhesie-Syndrom dieser Kategorie zu.

Die Klassifikation psychomotorischer Anfälle ist umstritten, da sie auch eine Form obsessiv-kompulsiver Störungen (Zwangsstörungen) repräsentieren können, es gibt aber bislang keine starken Evidenzen, die diese Sicht bestätigen oder widerlegen würden.

●●● Reflexepilepsie



Reflexepilepsie ist eine Erkrankung, bei der Anfälle durch einen Stimulus wie Licht, ein Geräusch oder eine Berührung ausgelöst werden können (10). Patienten mit reiner Reflexepilepsie entwickeln Anfälle nahezu ausschließlich als Reaktion auf spezifische Stimuli, es können aber auch spontane Anfälle auftreten (11). Audiogene und photosensitive Epilepsien sind bei Hunden und bei Katzen dokumentiert (7, 12-14). Sie kommen relativ selten vor, müssen aber sicher als solche erkannt werden, da Reflexepilepsien häufig andere Antiepileptika und ein anderes Management erfordern als spontane Anfälle. FARS werden zunehmend häufig diagnostiziert und sind unter Umständen weiter verbreitet als zunächst vermutet (7).

●●● Merkmale von FARS



FARS ist eine Erkrankung älterer Katzen, die unter myoklonischen Anfällen mit gelegentlichen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen leiden. Es gibt phänotypische Schlüsselkriterien, die für FARS sprechen, und eine entsprechende Kombination dieser Merkmale führt zur Diagnose.

Anfallstyp

Der häufigste Anfallstyp bei FARS ist der generalisierte myoklonische Anfall. Diese Anfälle können häufig



„Der häufigste Anfallstyp bei FARS sind generalisierte myoklonische Anfälle. Diese können häufig auftreten, wobei viele betroffene Katzen zehn oder mehr Anfälle pro Tag durchleben.“

Laurent Garosi

auftreten, wobei viele betroffene Katzen zehn oder mehr Anfälle pro Tag durchleben. Auch wenn die meisten dieser Anfälle geräuschinduziert sind, ist dies kein striktes Kriterium für die Diagnose. Seltener sind auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTCS) zu beobachten, die das Ergebnis einer Reihe geräuschinduzierter myoklonischer Anfälle sein können, die schließlich in einem GTCS kulminieren, oder aber es kann sich um spontane, einzelne GTCS handeln, die ohne erkennbaren Trigger auftreten. Seltener beobachtet man bei Katzen mit FARS auch generalisierte Absence-Anfälle, die Berichten zufolge eine Prävalenz von 6 % in der gesamten FARS-Population aufweisen (7).

Signalement

FARS tritt tendenziell bei sehr alten Katzen in der zweiten Lebensdekade auf mit einem medianen Alter von 15 Jahren bei Erkrankungsbeginn (7). Dieser späte Erkrankungsbeginn im geriatrischen Alter ist ein wichtiger Aspekt, da er die wahrscheinlich degenerative Natur der Erkrankung widerspiegelt. FARS kann grundsätzlich bei Katzen jeder Rasse auftreten, Birnakatzen scheinen aber eine besondere Prädisposition für diese Erkrankung zu besitzen, da eine von drei betroffenen Katzen dieser Rasse angehört (**Abbildung 2**). Zudem gehören sämtliche Birnakatzen, bei denen diese Erkrankung bislang beschrieben wurde, zu den Farbvarianten Blue-Point oder Seal-Point. Eine geschlechtsspezifische Prädisposition ist nicht bekannt.

Klinische Symptome

Bei Katzen mit FARS werden außer Anfällen auch weitere klinische Symptome beschrieben, obgleich diese tendenziell erst zwei oder mehr Jahre nach den ersten beobachteten Anfällen auftreten. Dazu gehören Paresen, Ataxien, Depression, Gewichtsverlust, Unwilligkeit zu springen, Verlust erlernten Verhaltens und Kopfdrücken. Ein weiteres auffälliges Merkmal von FARS ist, dass bis zu 50 % der betroffenen Katzen Berichten zufolge taub sind (7). Für dieses Paradoxon – Taubheit und geräuschinduzierte Anfälle – gibt es bislang keine Erklärung.

© Mark Lowrie



Abbildung 2. FARS tritt bei reinrassigen und bei nicht reinrassigen Katzen auf, unter den reinrassigen Katzen ist die Birma-Katze jedoch überrepräsentiert. FARS ist überwiegend ein Problem älterer Katzen – das mediane Alter bei Beginn der Anfälle liegt Berichten zufolge bei 15 Jahren, mit einer Spanne von 10 bis 19 Jahren.

© Mark Lowrie



Abbildung 3. Kurzhaarhauskatze mit häufigen (täglichen) myoklonischen Anfällen und gelegentlichen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als Folge von FARS. Sämtliche Anfälle sind geräuschinduziert. Das Vermeiden von Geräuschen hilft, die Episoden zu reduzieren, kann sie aber nicht vollständig eliminieren, da die Katze eine generelle Sensitivität gegenüber Geräuschen aufweist.

Geräuschtrigger

Bei den Geräuschen, die FARS auslösen, handelt es sich tendenziell um hohe, helle und relativ leise Töne, zum Beispiel das Geräusch der Tasten einer Computertastatur oder das Klicken mit der Maus, das Rascheln beim Zusammenknüllen von Papier oder Plastiktüten, das Anstoßen von Besteck auf Keramikgeschirr beim Essen oder Kochen, das Knistern von Alufolie und das Klimmern von Schlüsseln. Beschrieben werden auch einige ungewöhnliche Trigger wie das barfuß Laufen auf einem Holzboden, quietschende Schuhe oder der kurze scharfe Schrei eines kleinen Kindes. Wenn die Lautstärke des Geräuschs zunimmt, wird eine Zunahme des Grades der Anfälle beobachtet. Bei persistierendem Geräusch können wiederholte myoklonische Anfälle entstehen, die gelegentlich in GTCS kulminieren (**Abbildung 3**). Dieses Phänomen wird auch als *audiogenic kindling* bezeichnet, wobei zahlreiche kleine Geräuschstimuli in einer größeren Reaktion kulminieren, in diesem Fall

einem GTCS. Wiederholte geräuschinduzierte Anfälle (d. h. *audiogenic kindling*) induzieren schrittweise die Transferez der epileptischen Aktivität vom Hirnstamm (myoklonische Anfälle) zu Strukturen des Vorderhirns (generalisierte tonisch-klonische Anfälle), was bei den betroffenen Katzen mit Verhaltensänderungen einhergehen kann (7). Der Begriff „Hirnstammanfälle“ wird verwendet, um Anfälle zu beschreiben, die im Hirnstamm beginnen und sich entlang der limbischen Strukturen fortsetzen, um schließlich in den klassischeren Vorderhirnanfällen zu münden, die den meisten praktischen Tierärzten gut bekannt sind (7).



Behandlung

Aus den wenigen verfügbaren Studien über veterinärmedizinische Patienten geht hervor, dass eine erfolgreiche Behandlung einer Myoklonie offenbar nur eingeschränkt möglich ist, ein Befund, der die

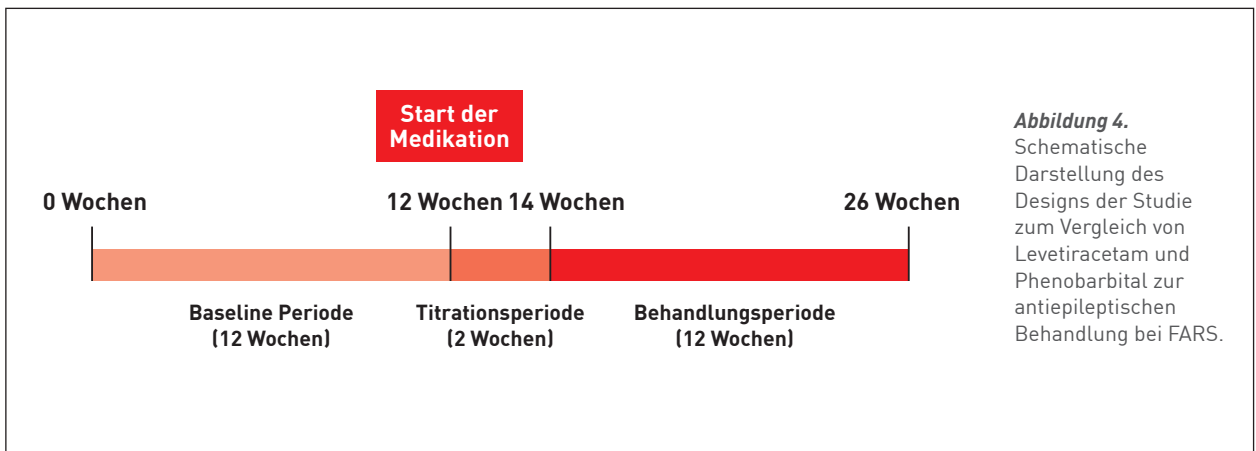


Abbildung 4. Schematische Darstellung des Designs der Studie zum Vergleich von Levetiracetam und Phenobarbital zur antiepileptischen Behandlung bei FARS.

© Mark Lowrie

Tabelle 1. Wirksamkeit von Levetiracetam und Phenobarbital bei der Behandlung myoklonischer Feline Audiogenic Reflex Seizures (15).

	Levetiracetam Gruppe	Phenobarbital Gruppe	p-Wert
Anzahl Katzen mit $\geq 50\%$ Reduzierung der Anzahl myoklonischer Anfallstage/Woche	28 (100 %)	1 (3 %)	< 0,001
Mittlere prozentuale Reduzierung der Anzahl myoklonischer Anfallstage/Woche	98,8 ($\pm 4,7$)	2,8 ($\pm 23,3$)	< 0,001
Anzahl Katzen, die Anfallsfreiheit erreichen	14 (50 %)	0 (0)	< 0,001
Mittlerer prozentualer Anstieg anfallsfreier Tage	95,7 ($\pm 8,8$)	-57 ($\pm 54,5$)	< 0,001

entsprechende Situation in der Humanmedizin widerspiegelt. Eine jüngste Studie zeigt, dass Levetiracetam die Häufigkeit myoklonischer Anfälle um mehr als 50 % reduziert, während Phenobarbital in der Behandlung myoklonischer Anfälle bei Katzen mit FARS lediglich einen vernachlässigbaren Effekt hat (15). In der Studie erhielten 57 Katzen mit FARS entweder Phenobarbital (n=29) in einer Dosierung von 3-5 mg/kg alle 12 Stunden oder Levetiracetam (n = 28) in einer Dosierung von 20-25 mg/kg alle 8 Stunden. Die Einschlusskriterien besagten, dass alle teilnehmenden Katzen im Laufe einer 12-wöchigen Baseline-Periode mindestens 12 myoklonische Anfallstage gehabt haben mussten, bevor die neue antiepileptische Medikation begonnen wurde. Anschließend wurden die Katzen über 12 Wochen unter der antiepileptischen Medikation überwacht (**Abbildung 4**). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Festgestellt wurde, dass 100 % der mit Levetiracetam behandelten Katzen eine Reduzierung der Anzahl myoklonischer Anfallstage um mindestens 50 % zeigten, während in der Phenobarbital-Gruppe bei lediglich 3 % der Katzen eine ähnliche Antwort zu beobachten war. Die Hälfte der mit Levetiracetam behandelten Katzen zeigte keine weiteren myoklonischen Anfälle, während in der Phenobarbital-Gruppe alle Katzen auch weiterhin Anfälle entwickelten. Die Ergebnisse dieser Studie stützen sehr stark die Anwendung von

Levetiracetam bei myoklonischen Anfällen. Dieser Befund spiegelt die Ergebnisse ähnlicher Studien bei Menschen mit myoklonischer Epilepsie wider. Möglich ist auch, dass eine Behandlung mit Levetiracetam das *audiogenic kindling* verhindert, und somit das Fortschreiten der Erkrankung verzögern oder sogar verhindern kann. Um diese Hypothese zu bestätigen, sind jedoch noch weitere Studien erforderlich (15).



LITERATUR

- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
- Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;26:141-150.
- Quesnel AD, Parent JM, McDonell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:65-71.
- Raimondi F, Shihab N, Gutierrez-Quintana R, et al. Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet Rec* 2017. doi: 10.1136/vr.104142.
- Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26: 811-825.
- Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: myoclonus and myotonia. *J Vet Intern Med* 2017;31(4):979-987.
- Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, et al. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:328-336.
- Pakozdy A, Halasz P, Klang A, et al. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Vet Intern Med* 2013;27:212-214.
- Berendt M, Gredal H, Alving J, et al. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004;61:167-173.
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford, Bladon Medical Publishing 2005;497-532.
- Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81.
- Shell L, Scariano R, Rishniw M. Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000-2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017;250:75-78.
- Wielander F, Sarviaho R, James F, et al. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:2669-2674.
- Lowrie M, Thomson S, Bessant C, et al. Levetiracetam in the management of feline audiogenic reflex seizures: a randomised, controlled, open-label study. *J Feline Med Surg* 2017;19:200-206.



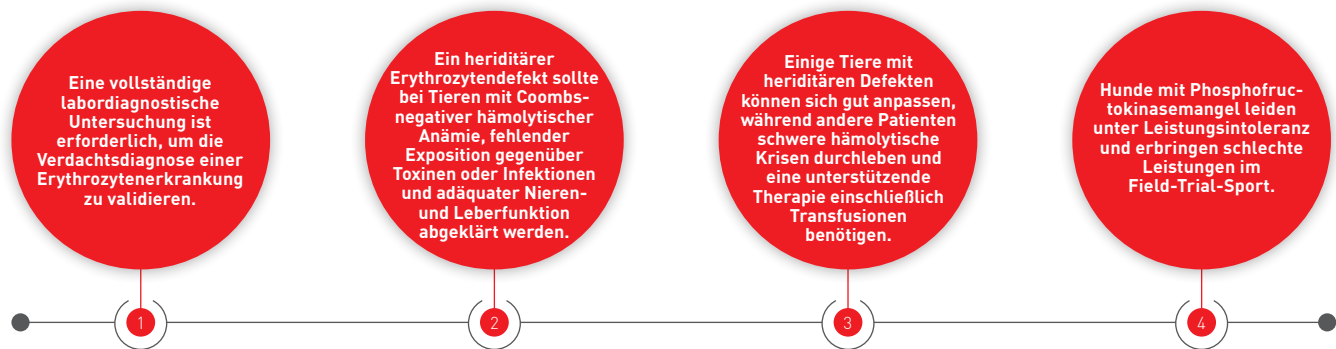
SCHLUSSFOLGERUNG

Myoklonische Anfälle bei älteren Katzen können leicht als altersbedingte Symptomatik abgetan werden und ohne Behandlung bleiben. Neuere Arbeiten über FARS weisen darauf hin, dass diese Erkrankung mit Levetiracetam gut zu behandeln ist, auch wenn eine vorsichtige Langzeitprognose gestellt werden muss, da das Krankheitsgeschehen in der Regel langsam über mehrere Jahre fortschreitet und zur Entwicklung von Symptomen einer Erkrankung des Vorderhirns führt. Es besteht die Hoffnung, dass weitere Forschungsarbeiten die Aufmerksamkeit unter praktischen Tierärzten für dieses Syndrom und seine Behandlung zusätzlich steigern.

HEREDITÄRE ERYTHROZYTEN-ERKRANKUNGEN

Wir kennen heute zahlreiche hereditäre Erythrozytendefekte bei Hunden und bei Katzen, und jüngste Forschungsarbeiten liefern uns zahlreiche neue Informationen. Urs Giger gibt uns einen Überblick über die aktuelle Situation und Tipps für die Diagnose und Behandlung dieser Erkrankungen.

KERNAUSSAGEN



Einleitung

Anämie ist eines der häufigsten klinischen Symptome bei Kleintieren und ein häufiger Laborbefund bei Bluttests. Auch wenn erworbene Erkrankungen (Infektionen, Immunerkrankungen, Toxizität, Blutverlust und chronische Organinsuffizienzen) nach wie vor die Hauptursachen von Anämien darstellen, gewinnen hereditäre Erythrozytendefekte zunehmend an Bedeutung in der klinischen Praxis. Mehrere hereditäre Erythrozytendefekte werden inzwischen bei Kleintieren klinisch beschrieben, und heute verfügen wir über sehr viel mehr Informationen, einschließlich der molekularen Grundlage einiger Erkrankungen, die spezifische klinische Diagnosen sehr viel einfacher machen (1, 2). Häufig werden diese hereditären Ursachen jedoch erst nach dem Scheitern von Behandlungen gegen immunologische oder infektiöse Erkrankungen in Betracht gezogen oder bei rezidivierenden oder persistierenden Anämien, und dies trotz der Tatsache, dass hereditäre Erythrozytendefekte bei einigen Rassen relativ häufig auftreten und gut bekannt sind. Diese kurze Übersicht konzentriert sich auf die Besonderheiten von Erythrozyten und die klinisch-diagnostischen und therapeutischen Schlüsselaspekte hereditärer Erythrozytendefekte bei Hunden und Katzen.



Canine und feline Erythrozyten

Die zentralen strukturellen Merkmale und Funktionen von Erythrozyten sind zwar bei allen Säugetieren sehr ähnlich, zwischen caninen und felines Erythrozyten gibt es aber einige auffällige Unterschiede. Feline Erythrozyten sind viel kleiner als canine Erythrozyten, sodass Sphärozyten bei Katzen nicht erkannt werden können. Die erythrozytären Hämoglobinkonzentrationen (Mean Cellular Hemoglobin Concentration, MCHC) sind bei beiden Spezies aber gleich. Interessanterweise gibt es auch einige physiologische Variationen. So wird zum Beispiel eine erythrozytäre Mikrozytose bei vielen Akitas

beobachtet, während man bei Zwergpudeln eine erythrozytäre Makrozytose findet. Die normale Lebensdauer von Erythrozyten ist bei Menschen und Hunden mit 100-120 Tagen ähnlich hoch, sie beträgt bei Katzen jedoch nur 70-75 Tage.

Ohne Kern und Mitochondrien haben Erythrozyten nur einen begrenzten und spezialisierten Metabolismus, der es ihnen ermöglicht, in der Zirkulation zu überleben und Sauerstoff zu transportieren. Energie wird nahezu ausschließlich über anaerobe Glykolyse (Embden-Meyerhof-Weg) gewonnen. Der Hexosemonophosphat-Shunt reduziert Pyridinnukleotide und Glutathion, die für den Abbau von Oxidanzien notwendig sind, und somit Membranschäden und eine Denaturierung von Hämoglobin (Oxidation) verhindern. Darüber hinaus reduziert das Methämoglobin- oder Cytochrom-b5-Reductase-System Hämeisen von der dreiwertigen Form (Fe³⁺) zur zweiwertigen Form (Fe²⁺). Nur reduziertes Hämoglobin kann Sauerstoff binden und transportieren. Der Rapoport-Luebering-Zyklus ist verantwortlich für die Synthese von 2,3-Diphosphoglycerat (DPG), das die Sauerstoffaffinität caninen Hämoglobins – nicht jedoch felines Hämoglobins – beeinflusst. In der Tat ist die DPG-Konzentration bei Hunden und Menschen ähnlich hoch, bei Katzen jedoch sehr niedrig.

Hunde und Katzen haben offensichtlich embryonales, aber kein fetales Hämoglobin. Mit Ausnahme einiger japanischer Rassen, die zwei Hämoglobine besitzen (HbA und HbB), findet man bei Hunden nur ein adultes Hämoglobin. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um canines Hämoglobin näher zu charakterisieren. Interessanterweise haben Katzen ein α -Globin und mindestens sechs verschiedene β -Globine, und bei jeder Katze mit einem bis vier verschiedenen β -Globinen, werden zahlreiche Hämoglobinmuster gefunden.

Die Erythrozytenmembran besteht aus einer Lipiddoppelschicht an einem Membranskelett, das die diskoide Form der roten Blutkörperchen bestimmt und die einfache Verformbarkeit bei der



Urs Giger,

Dr. med. vet., MS, PD, Dipl. ACVIM-SA, Dipl. ECVIM-CA, Dipl. ECVCP, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

Professor Giger schloss sein Studium an der Universität Zürich ab, absolvierte eine Residency an der University of Florida und schloss sich der University of Pennsylvania an, wo er die Charlotte Newton Sheppard Stiftungsprofessur innehat. Er ist Diplomate of the American and European College of the Veterinary Internal Medicine und Diplomate of the European College of Clinical Pathology sowie Vorsitzender des WSAVA Hereditary Disease Committee. Neben anderen Awards ist er Inhaber des WSAVA International Scientific Lifetime Achievement Award, des International Bourgelat Award der BSAVA und des AVMA Excellence in Feline Research Award.

Passage von Kapillaren gewährleistet. Zahlreiche transmembranale Glycoproteine fungieren als Rezeptoren oder Transporter. Canine und feline Erythrozyten verlieren ihre Na⁺/K⁺-ATPase während der späten Reifung im Knochenmark aufgrund einer Proteolyse (mit Ausnahme von Erythrozyten einiger japanischer Rassen). Aus diesem Grund sind die hohen Natrium- und niedrigen Kaliumkonzentrationen der Erythrozyten den entsprechenden Konzentrationen der Serumelektrolyte so ähnlich. Folglich kommt es nach intravaskulärer Hämolyse oder bei Lagerung ungetrennten, geronnenen Blutes im Allgemeinen nicht zu einer Hyperkaliämie, es sei denn, Stress-Retikulozyten oder kaliumreiche Erythrozyten japanischer Hunde unterliegen einer Lysis. In der Tat sind Erythrozyten von Akitas *in vitro* „undicht“, und in Serumproben dieser Hunde, die nicht unmittelbar vom Gerinnsel getrennt werden, kann eine klinisch unbedeutende Pseudohyperkaliämie festzustellen sein (**Box 1**). Unter alkalischen Bedingungen weisen canine Erythrozyten schließlich im Vergleich zu Erythrozyten von Katzen oder anderen Spezies eine einzigartige Fragilität auf, die vermutlich auf einen unter diesen Bedingungen erleichterten Calciumeintritt zurückzuführen ist. Diese pH-Sensitivität ist eine mögliche Erklärung für die Lysisneigung caniner Erythrozyten in unverschlossenen Röhrchen im Labor und liegt den bei Hunden mit Phosphofruktokinase-mangel zu beobachtenden hämolytischen Krisen zugrunde.

Blutgruppen



Erythrozytenmembranen tragen unterschiedliche Blutgruppenantigene zu deren Bestimmung heute verschiedene praxisinterne und labordiagnostische Typisierungskits zur Verfügung stehen (3). Hunde, denen ein bestimmtes Blutgruppenantigen fehlt, können nach Sensibilisierung durch eine Transfusion Alloantikörper bilden, die für akute hämolytische Transfusionsreaktionen verantwortlich sein können. Bei Hunden gibt es mehr als zwölf verschiedene Blutgruppensysteme, am wichtigsten ist aber die DEA 1-Blutgruppe. Hunde sind entweder DEA 1-negativ oder schwach bis stark DEA 1-positiv. Für Bluttransfusionen werden DEA 1-negative Spender bevorzugt, da sie einen DEA 1-negativen Empfänger nicht sensibilisieren. Blut von DEA 1-positiven Spendern kann

Box 1. Akitas haben *in vitro* „undichte“ Erythrozyten. In einer Blutprobe können eine Mikrozytose und eine Pseudohyperkaliämie festzustellen sein, wie in den Ergebnissen unten dargestellt. Dieses Phänomen tritt auf, wenn das Serum nicht unmittelbar nach der Probenentnahme getrennt wird, ist klinisch aber ohne Bedeutung.

Parameter	Wert	Referenzbereich
Hämatokrit	48 %	37-55 %
Hb	16g/dL	12-18g/dl
MCV	52 fl	60-77 fl
MCHC	33 %	32-36 %
Natrium	148 mmol/L	146-156 mmol/l
Kalium	9 mmol/L	3.8-5.6 mmol/l

jedoch problemlos bei DEA 1-positiven Empfängern verabreicht werden. Es gibt darüber hinaus weitere canine Blutgruppen von klinischer Bedeutung, wie zum Beispiel DEA 4 (99,9 % aller Hunde sind DEA 4-positiv) und Dal (bei Dalmatinern, aber auch beim Dobermann; Shi Tzus und Lhasa Apsos können Dal-negativ sein) (4-6). Allgemein empfohlen wird, jeden Empfänger und jeden Spenderhund auf DEA 1 zu typisieren, und bei jedem Empfängerhund vier Tage nach der ersten Transfusion zunächst einen Kreuztest durchzuführen, wenn weitere Transfusionen vorgesehen sind. Ein genetischer Marker für DEA 1 wurde zwar gefunden, entsprechende DNA-Tests sind gegenwärtig aber nicht verfügbar.

Das feline AB-Blutgruppensystem mit den Blutgruppen A, B und AB ist gut bekannt, da es mit natürlich auftretenden Alloantikörpern und akuten hämolytischen Transfusionsreaktionen und neonataler Isoerythrozytolyse (Typ A- und Typ-AB-Katzenwelpen von Typ-B-Mutterkätzinnen) ohne vorherige Sensibilisierung assoziiert ist. Bei jeder Empfängerkatze und bei jeder Spenderkatze (oder Kätzinnen, die für die Zucht vorgesehen sind) sollte deshalb eine Bluttypisierung durchgeführt werden. Typ B und Typ AB sollten mittels Retypisierung und Rückwärtstypisierung bestätigt werden (zur Bestätigung der starken Anti-A-Antikörper im Plasma/Serum bei Typ-B-Katzen, die älter als 3 Monate sind). Heute sind noch weitere feline Blutgruppen bekannt, wobei der neuesten Blutgruppe ein als Mik-Antigen bezeichnetes Erythrozytenantigen zugrunde liegt. Solche Antigene können Alloantikörper produzieren, die inkompatible Kreuztestergebnisse und akute hämolytische Transfusionsreaktionen ohne vorherige Sensibilisierung verursachen. Es wäre daher vernünftig, bei Katzen im Vorfeld einer Transfusion generell einen Kreuztest sowie eine AB-Typisierung durchzuführen. Die Blutgruppe AB ist insgesamt relativ selten, sie kommt bei Ragdolls aber häufig vor. Erst jüngst wurden DNA-Tests zur Differenzierung zwischen A, B und AB entwickelt.

Klassifikation von Erythrozytendefekten



Hereditäre Erythrozytendefekte bilden eine große und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Die einzelnen Erythrozytendefekte werden insgesamt nur selten beobachtet, einige spezifische Enzymmängel treten bei bestimmten Rassen jedoch häufig auf (**Tabelle 1**). Der Vererbungsmodus dieser Defekte ist autosomal-rezessiv mit Ausnahme der feline Porphyrie und Sphärozytose, die entweder als dominantes oder als rezessives Merkmal vererbt werden können. Die Charakterisierung dieser Erkrankungen bei Hunden und Katzen ist zwar unterschiedlich weit fortgeschritten, viele scheinen jedoch homolog zu hereditären Erkrankungen beim Menschen zu sein. Diese Erythrozytenerkrankungen werden in vier Gruppen klassifiziert: (I) Hämdefekte und Hämoglobinopathien, (II) Membrandefekte, (III) Mängel glycolytischer Enzyme und möglicherweise (IV) Produktions- und Reifungsdefekte. Einige spezifische

Tabelle 1. Klassifikation der wichtigsten Erythrozytendefekte.

Hämoglobin-assoziierte Anomalien	
Methämoglobinreduktasemangel	Verschiedene Hunderassen, Kurzhaarhauskatzen und Rassekatzen verschiedener Rassen – klinische Hauptbefunde sind eher Zyanose und Erythrozytose als Anämie
Porphyrie	Kurzhaarhauskatzen und Rassekatzen verschiedener Rassen – Erythrodontie
Membrananomalien	
Mikrozytose	Akita und Shiba Inu – klinisch nicht bedeutsam
Makrozytose	Zwergpudel – klinisch nicht bedeutsam
Sphärozytose	Golden Retriever und gelegentlich andere Rassen – geringgradige Anämie
Stomatozytose	Alaskan Malamutes (mit Chondrodysplasie) und Zwerg- und Mittelschnauzer – geringgradige Anämie
Elliptozytose	Selten bei Hunden – geringgradige Anämie
Osmotische Fragilität	Kurzhaarhauskatzen und Rassekatzen verschiedener Rassen; selten bei Hunden – intermittierende Anämie mit Splenomegalie
Erythroenzymopathien	
Pyruvatkinase (PK) -Mangel	Zahlreiche Hunderassen – chronische Anämie und Osteosklerose Abessinier und andere Katzenrassen – intermittierende Anämie
Phosphofruktokinase (PFK) -Mangel	English Springer Spaniels und selten Cocker Spaniels, Whippets, Wachtel und Mischlinge – intermittierende Anämie kann sich entwickeln mit Pigmenturie nach Belastung, Hitzeexposition, Hecheln, Bellen
Herabgesetzte Erythropoese	
Hereditäre Cobalamin-Malabsorption	Australian Shepherd, Beagle, Border Collies, Riesenschnauzer, Komondor – Symptome umfassen Panzytopenie, Kümmern, methylmalonische Azidurie aufgrund eines Cobalamin-Mangels
Iron-Resistant Iron Deficiency Anemia (IRIDA)	Cocker Spaniel – mikrozytäre Erythrozyten, obgleich betroffene Hunde nicht notwendigerweise anämisch sind

Erkrankungen werden unten detaillierter diskutiert. Im typischen Fall verursachen Erythrozytendefekte eine hämolytische Anämie, eine allen oben genannten Gruppen gemeinsames klinisches Symptom, mit Ausnahme der Gruppe der Produktions- und Reifungsdefekte.

Auch wenn das Signalement, der Typ und der Grad der Anämie und die beobachteten pleiotropen Effekte wichtige Hinweise auf einen hereditären Erythrozytendefekt geben können (**Tabelle 2**), ist eine vollständige labordiagnostische Untersuchung essenziell für die Validierung der Diagnose und die Entdeckung neuer hereditärer Defekte. Bei einigen Rassen kann mehr als eine Erythrozytenerkrankung vorliegen. Um hämatologische Anomalien nachzuweisen und erworbene Anämien auszuschließen, werden routinemäßige hämatologische Labortests einschließlich eines großen Blutbildes mit Bestimmung der Retikulozytenzahl und der mikroskopischen Untersuchung eines Blutausstriches, aber auch die Serumchemie und eine Harnanalyse eingesetzt. Ein hereditärer Erythrozytendefekt sollte insbesondere bei Tieren mit Coombs-negativer hämolytischer Anämie (7), fehlender Exposition gegenüber Toxinen oder Infektionen und adäquater Nieren- und Leberfunktion abgeklärt werden. Von zentraler Bedeutung ist dabei die sorgfältige Untersuchung eines peripheren Blutausstriches, um Poikilozytosen wie eine Elliptozytose, eine Sphärozytose oder eine Stomatozytose nachzuweisen, wenngleich

die meisten Erythrozytendefekte keine Veränderungen der Zellform hervorrufen und historisch als nicht-sphärozytische hämolytische Anämien bezeichnet werden. Der Grad der Retikulozytose ist selbst bei geringgradiger Anämie oft sehr hoch und in der Regel proportional zur verkürzten Lebensdauer defekter Erythrozyten. Eine Knochenmarkuntersuchung liefert daher bei Patienten mit Erythrozytendefekten nur selten neue Erkenntnisse. Die klinischen Symptome der Hämolyse können aufgrund der Chronizität des zugrundeliegenden Geschehens, einer starken Kompensation und einer Geringgradigkeit der Hämolyse schwach ausgeprägt sein, und betroffene Tiere können sich zum Teil sehr gut an die chronische Anämie anpassen. Hyperbilirubinurie und Hyperbilirubinämie werden im Allgemeinen festgestellt, können aufgrund der erwähnten Anpassung aber ebenfalls geringgradig sein. Beschrieben werden zudem niedrige Serumkonzentrationen von Haptoglobin sowie eine Hämoglobinämie oder Hämoglobinurie, die sämtlich als Hinweise auf eine intravaskuläre Hämolyse zu werten sind. Solche Befunde müssen aber generell sehr vorsichtig beurteilt werden, da es sich auch um Artefakte handeln kann. Einige defekte Erythrozyten können *in vitro* extrem fragil sein, sodass es zu einer artifiziellen Lysis im Blutröhrchen kommt. Tiere mit Methämoglobinämie zeigen eine Zyanose (selbst wenn sie Sauerstoff bekommen) und können eine sekundäre Erythrozytose entwickeln. Katzen mit Porphyrie entwickeln eine Erythrodontie und eine Pigmenturie aufgrund einer Akkumulation von Porphyrin.

Spezielle Labortests für die Bestimmung der Natur eines intrinsischen Erythrozytendefektes werden unterteilt in allgemeine Screeningtests, die zur Charakterisierung unbekannter Erythrozytendefekte eingesetzt werden, und spezifische Screeningtests für bereits bekannte Defekte bei bestimmten Rassen. Beide Formen werden ausschließlich in spezialisierten Labors durchgeführt. Es gibt heute zahlreiche DNA-Profiltests für spezifische Hunderassen, die die meisten bislang beschriebenen DNA-Erkrankungen abdecken.*

Tabelle 2. Charakteristische klinische Merkmale von Erythrozytendefekten, die Anämie verursachen.

- Jüngere Tiere
- Rasseprädisposition oder verwandte Tiere mit unerklärlicher Anämie
- Chronische oder rezidivierende Anämie
- Screening auf Infektionskrankheiten negativ
- Negatives Toxin-/Arzneimittel-Screening, keine Umweltexposition
- Negativer Coombs' Test
- Schwaches Ansprechen auf Behandlung oder Rezidiv

Hämolysen infolge von Erythrozytendefekten können vom Organismus gut kompensiert werden durch eine verstärkte Erythropoese, sodass keine oder nur minimale klinische Symptome entstehen (außer während einer Krise) und das Tier eine normale Lebenserwartung haben kann. Betroffene Tiere können sich zudem gut an eine chronische Anämie anpassen. Einige Erkrankungen gehen dagegen mit schweren hämolytischen Krisen einher, in denen betroffene Patienten eine unterstützende Therapie benötigen können, einschließlich Transfusionen nach Bluttypisierung und nach einem Kreuztest, wenn sie bereits früher eine Transfusion erhalten haben. Katzen mit bestimmten Erythrozytendefekten entwickeln zum Teil eine ausgeprägte Splenomegalie und können von einer Splenektomie profitieren, mit deren Hilfe der Hauptort der Erythrozytenzerstörung entfernt wird. Hunde mit Erythrozytendefekten scheinen dagegen nicht von einer Splenektomie zu profitieren. Schließlich sollten betroffene Tiere nicht in der Zucht eingesetzt werden, um eine weitere Verbreitung der Erkrankung zu verhindern. Um die Diversität des Genpool zu erhalten, können asymptotische Träger mit anderen erwünschten Merkmalen sicher mit einem Nicht-Träger verpaart werden, wenn sämtliche für die Zucht vorgesehene Nachkommen aus dieser Paarung ebenfalls mit Hilfe mutationsspezifischer DNA-Tests gescreent werden.



Hämoglobindefekte

Im Gegensatz zu den beim Menschen häufig vorkommenden Thalassämie und Sichelzellanämie sind bei Hunden und Katzen keine Hämoglobinopathien dokumentiert. Isolierte Fälle von Methämoglobinämie im Zusammenhang mit einem Cytochrom b5-Reduktase-Mangel werden bei einigen Hunderassen und bei Kurzhaarhauskatzen gefunden. Der Verdacht auf eine hereditäre oder kongenitale Methämoglobinämie besteht, wenn ein Tropfen Blut auf einem Filterpapier dunkel bleibt. Zu beachten ist, dass hereditäre Methämoglobinopathien oft eher mit Zyanose und sekundärer Erythrozytose als mit einer Anämie einhergehen, es besteht aber das Risiko einer massiven Hämolyse, wenn es zu einer Exposition gegenüber oxidativen Substanzen kommt (wie zum Beispiel einige Arzneimittel, Schwermetalle und Zwiebeln oder Knoblauch). Bei betroffenen Tieren werden Mutationen im Methämoglobin-Cytochrom b5-Reduktase-Gen nachgewiesen (8).

Porphyrien sind eine Gruppe angeborener Defekte mit einer Akkumulation von Porphyrin aufgrund defizienter Aktivitäten spezifischer Enzyme in der Häm biosynthese, die bei Katzen, bislang aber nicht bei Hunden gefunden werden. Bei Menschen werden Porphyrien klinisch klassifiziert als erythroid mit einer Beteiligung der Haut oder als hepatisch mit akuten neuroviszeralen Attacken. Bei Katzen mit Porphyrie werden Erythrodontie (braun verfärbte Zähne mit rosafarbener Fluoreszenz), Porphyrinurie und geringgradige hämolytische Erkrankungen beschrieben, Evidenzen für akute lebensbedrohende neuroviszerale Attacken oder Effloreszenzen gibt es aber nicht, und betroffene Katzen haben eine nahezu normale Lebenserwartung (9). Katzen mit diesem Enzymdefekt weisen eine erhöhte Harnkonzentration von Porphyrin auf, und auf der Basis des Harnporphyrinmusters und des Enzymmangels können diese Fälle klassifiziert werden als akute intermittierende Porphyrie (AIP, dominant) oder kongenitale erythroide Porphyrie (CEP, rezessiv). Nachgewiesen sind verschiedene Mutationen in den Hydroxymethylbilan-Synthase (*HMBS*)-Genen oder in den Uroporphyrinogen-III-Synthase (*UROS*)-Genen, einschließlich Duplikationen, Deletionen und Missense-Mutationen (Punktmutationen), die dieses Gen nach jetziger Kenntnis zu dem bei Katzen am meisten mutierten Gen machen. Katzen mit verfärbten Zähnen und geringgradiger oder keiner Hämolyse können daher entweder eine defiziente *HMBS*- oder *UROS*-Aktivität aufweisen. Die biochemische und molekulare Charakterisierung erleichtert das Screening betroffener Katzen in spezialisierten Labors.*



Membrandefekte

Elliptozytose und Sphärozytose infolge eines Mangels an Bande-4.1-Protein und Spectrin des Zytoskeletts sind bei Mischlingshunden klinisch und auf molekularer Ebene charakterisiert. Weitere vermutete Membrananomalien umfassen die Stomatozytose bei Alaskan Malamute, Zwergschnauzer und Mittelschnauzer, die Sphärozytose bei Golden Retriever mit Gastritis, die nicht-sphärozytische Anämie beim Beagle und Erythrozyten mit erhöhter osmotischer Fragilität bei Abessinierkatzen und anderen reinrassigen sowie nicht reinrassigen Hauskatzen. Mit Ausnahme der erhöhten osmotischen Fragilität bei Katzen kommen diese Membrandefekte nur selten und sporadisch vor (**Abbildung 1**) (10).

Eine erhöhte erythrozytäre osmotische Fragilität spricht für einen zugrundeliegenden Membrandefekt und/oder Ionen-transportdefekt. Chondrodysplastische zwergwüchsige Alaskan Malamutes mit Stomatozytose waren die ersten Hunde, bei denen fragile Erythrozyten beschrieben wurden (11), der genaue Mechanismus ist aber nach wie vor nicht bekannt. Bei Zwerg- und Mittelschnauzern mit Stomatozytose werden keine Anomalien des Membranskeletts beschrieben; interessanterweise besteht zwar eine hochgradige Makrozytose, die Anämie ist aber – basierend auf Hämoglobinmessungen – lediglich geringgradiger Natur (12) (**Abbildung 2**).

Eine ausgeprägt erhöhte osmotische Fragilität von Erythrozyten mit intermittierender Anämie, hochgradiger Splenomegalie und Hyperglobulinämie wird bei Abessinierkatzen beobachtet, aber auch bei anderen reinrassigen und nicht reinrassigen Katzen. Die betroffenen Erythrozyten sind makrozytär, *in vitro* extrem fragil, und sie lysieren leicht bei Lagerung im Kühlschrank über Nacht. Die Ursache ist zwar bislang noch nicht identifiziert, vermutet wird aber ein Membrandefekt. Betroffene Katzen mit ausgeprägter Splenomegalie können von Prednisolon in entzündungshemmender Dosierung profitieren. Bei hochgradiger und häufig rezidivierender Anämie und bei massiver Splenomegalie, kann eine Splenektomie hilfreich sein. Zu berücksichtigen ist dabei aber, dass splenektomierte Tiere während des ersten Monats nach dem operativen Eingriff besonders zur Entwicklung einer Sepsis neigen. Ein Test auf osmotische Fragilität wird von einigen Labors angeboten.*



„Hereditäre Erythrozytendefekte bilden eine große und klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Die einzelnen Defekte werden insgesamt nur selten beobachtet, einige Erkrankungen treten bei bestimmten Rassen jedoch relativ häufig auf.“

Urs Giger

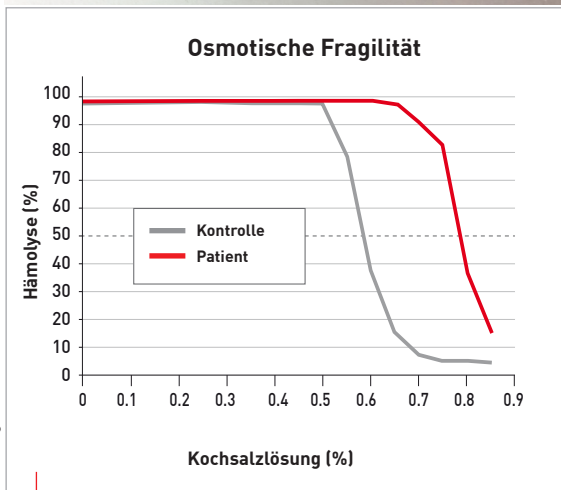
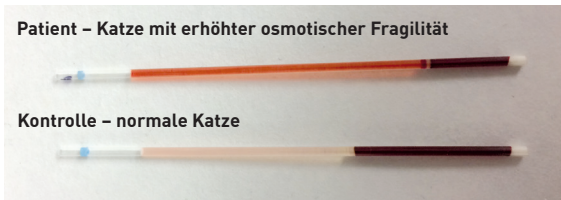
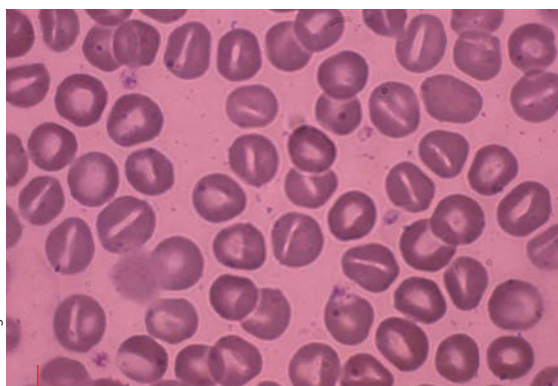


Abbildung 1. Erythrozyten mit erhöhter osmotischer Fragilität werden bei verschiedenen Katzenrassen, einschließlich Abessinierkatzen, beschrieben. Im Bild oben wurde die Blutprobe von einer betroffenen Katze im Kühlschrank gelagert, und 24 Stunden später wurde der Mikrohämatokrit (PCV) beurteilt. Zu beachten ist das rötliche Plasma und der niedrigere PCV im Vergleich zur Probe einer gesunden Katze. Die Fragilität der Erythrozyten wurde mit einem osmotischen Fragilitätstest beurteilt, der den Grad der Hämolyse gegen eine Kochsalzlösung in steigender Konzentration misst, wie in der Grafik oben dargestellt. Normale Erythrozyten lysieren *in vitro* zu 50 % in 0,6 %iger Kochsalzlösung, während die betroffenen Erythrozyten in mit 0,8 % nahezu physiologischer Kochsalzlösung lysieren.



© Urs Giger

Abbildung 2. Stomatozytose bei einem Zwergschnauzer. Stomatozyten sind Erythrozyten mit schlitzzartiger zentraler Blässe, die ihnen das Erscheinungsbild von „Kaffeebohnen“ verleiht.

Anämien verursacht (**Tabelle 3**). Ein PK-Mangel wurde erstmals bei der Rasse Basenji vor etwa fünf Jahrzehnten charakterisiert, die typischen klinischen Merkmale scheinen bei anderen Hunderassen aber identisch und einzigartig bei Hunden zu sein. PK-defiziente Katzen weisen dagegen eine intermittierende Anämie auf, die eher der bei Hunden mit PFK-Mangel zu beobachtenden Symptomatik ähnlich ist. Bevor die richtige Diagnose gestellt wird, werden viele betroffene Tiere über Monate oder Jahre auf Verdachtsbasis gegen eine immunvermittelte hämolytische Anämie behandelt und sind somit in vielen Fällen unnötigen diagnostischen Maßnahmen und potenziell schädlichen Behandlungen ausgesetzt.

Phosphofruktokinase (PFK)-Mangel

Trotz der bereits über drei Jahrzehnte zurückliegenden Entdeckung und der Verfügbarkeit von entsprechenden enzymatischen und DNA-Screeningtests wird dieser Glycolyse-Enzymmangel nach wie vor bei im Field-Trial-Sport eingesetzten English Springer Spaniels in den USA und Europa festgestellt, aber auch bei einigen Ausstellungshunden (Bench/Show Dogs) beschrieben, einschließlich Cocker Spaniel, Whippet, Wachtel und Mischlinge. Verursacht wird PFK-Mangel durch eine einzelne Missense-Mutation des Gens, das die Muskeltyp-PFK produziert, mit der Folge einer Trunkierung und Instabilität des PFK-Enzymproteins bei allen beschriebenen Rassen, außer dem Wachtel, bei dem eine andere PFK-Mutation auftritt (13).

Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch hämolytische Krisen und eine Belastungsmyopathie. Ein Schlüsselbefund ist eine sporadische dunkle Pigmenturie infolge einer hochgradigen Hämoglobinurie und Hyperbilirubinurie, die sich häufig nach Episoden mit exzessivem Hecheln

Erythroenzymopathien



Ein Mangel an Phosphofruktokinase (PFK) und Pyruvatkinase (PK), den beiden regulatorischen Schlüsselenzymen der Glykolyse, führt bei einigen Hunderassen zu deutlich unterschiedlichen Formen hämolytischer Anämien, während bei vielen Katzenrassen lediglich ein PK-Mangel intermittierende

Tabelle 3. Vergleich zwischen hereditärem PK- und PFK-Mangel bei Hunden und Katzen.

Parameter	Pyruvatkinase (PK) -Mangel		Phosphofruktokinase (PFK) -Mangel
	Hund	Katze	Hund
Anämie	Hochgradig chronisch	Intermittierend	Intermittierend
Trigger	Unbekannt – jede Erkrankung oder Stress	Unbekannt – jede Erkrankung oder Stress	Übermäßiges Hecheln, Bellen und Hitze; starke körperliche Belastung
Regenerative erythroide Antwort	Sehr stark	geringgradig	Stark, selbst wenn nicht anämisch
Röntgenaufnahmen von Röhrenknochen	Osteosklerose im Alter von 1 Jahr	Normal	Normal
Ansprechen auf Splenektomie	Kein Ansprechen	Gut	Kein Ansprechen
Lebenserwartung	Je nach Rasse 1-10 Jahre	1-12 Jahre	Wenn Krisen vermieden werden bis zu 12 Jahre



© Urs Giger

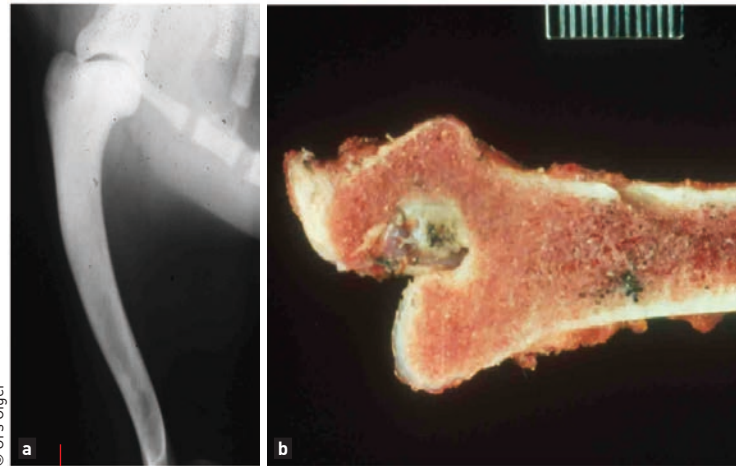
Abbildung 3. Icterischer English Springer Spaniel mit PFK-Mangel.

und Bellen, intensiver körperlicher Belastung und Fieber oder hohen Umwelttemperaturen entwickelt. In der Folge führt eine hyperventilationsinduzierte Alkalämie zu intravaskulärer Lysis PFK-defizienter Erythrozyten. Während einer Krise kann ein betroffener Hund hochgradig anämisch und ikterisch werden (**Abbildung 3**) und Fieber, Lethargie und Anorexie zeigen, die in der Regel innerhalb weniger Tage wieder zurückgehen. Zwischen zwei Krisen entwickelt der betroffene Hund eine starke regenerative erythroide Antwort. Betroffenen Hunden fehlt darüber hinaus vollständig eine PFK-Aktivität im Muskel. Die Folge ist eine metabolische Myopathie, die gekennzeichnet ist durch Leistungsintoleranz, gelegentliche Muskelkrämpfe und eine gering- bis mittelgradig erhöhte Creatinkinaseaktivität im Serum. Da diese Patienten nicht über längere Zeit schnell rennen können, zeigen sie schlechte Leistungen im Field-Trial-Sport.

Viele Labore bieten einfache mutationsspezifische Tests für die genaue Diagnose von PFK-defizienten Hunden und Trägerhunden an.* Bei Rassen ohne bekannte PFK-Mutation können eine niedrige Enzymaktivität und/oder eine hohe Sauerstoffdissoziationskurve von Hämoglobin auf die Erkrankung hinweisen. Situationen, die hämolytische Krisen auslösen, wie zum Beispiel exzessives Hecheln, Bellen, körperliche Belastung und Hitze, sollten vermieden werden. Bei einem Hund in einer Krise ist Ruhe hilfreich, betroffene Patienten benötigen unter Umständen aber zusätzlich unterstützende Therapiemaßnahmen und in einigen Fällen auch Bluttransfusionen. PFK-defiziente Hunde können eine normale Lebensspanne aufweisen, sie haben aber trotz eines nahezu normalen Hämatokrits eine persistierende Hyperbilirubinurie und Retikulozytose aufgrund der hohen Hämoglobin-Sauerstoff-Affinität der PFK-defizienten Erythrozyten.

Pyruvatkinase (PK)-Mangel

Trotz der Schwere und der Persistenz der Anämie bei PK-defizienten Hunden sind die klinischen Symptome mit Ausnahme der Blässe geringgradig. Getriggerte hämolytische Krisen können jedoch in jedem Alter auftreten und sind potenziell tödlich. Die Anämie ist hochgradig regenerativ mit zahlreichen zirkulierenden Metarubrizyten (kernhaltige rote Blutkörperchen) und Retikulozytenzahlen bis zu 90 %. Eine unerklärliche progressive Myelofibrose und Osteosklerose des Knochenmarks (**Abbildung 4**) und eine generalisierte Hämosiderose/-chromatose mit assoziierter Leberinsuffizienz können sich entwickeln (14) und zum Tod führen, in der Regel noch bevor die betroffenen Tiere sechs Jahre alt werden. Einige PK-defiziente West Highland White Terrier, Cairn Terrier und Beagles erreichten jedoch ein Alter von 10 Jahren. Die molekulargenetische Grundlage des PK-Mangels konnte



© Urs Giger

Abbildung 4. Osteosklerose im Zusammenhang mit PK-Mangel bei einem West Highland White Terrier. In der Röntgenaufnahme (**a**) und im Sektionspräparat wird eine erhöhte Dichte der Cortices deutlich (**b**).

beim Basenji, Beagle, Labrador, Mops, Cairn Terrier und West Highland White Terrier identifiziert werden (15, 16), und entsprechende mutationsspezifische DNA-Tests stehen für diese Rassen zur Verfügung, nicht jedoch für andere Rassen.* Beschrieben wird ein PK-Mangel auch bei Zwergpudeln, Eskimo Toy Dogs, Dackeln und Chihuahuas, und es gilt als wahrscheinlich, dass auch der bei Pudeln bereits beschriebenen nicht-sphärozytischen hämolytischen Anämie und Osteosklerose ein PK-Mangel zugrunde liegt (17). Bei diesen Rassen ist ein aufwändiger PK-Enzymtest mit Isoenzymcharakterisierung erforderlich, um einen PK-Mangel zu definieren, und eine Unterscheidung zwischen Trägerhunden und homozygoten gesunden Hunden kann allein auf der Basis der erythrozytären Enzymaktivität schwierig sein. Die klinischen Symptome bei betroffenen Hunden sind geringgradig, wahrscheinlich aufgrund einer chronischen Anpassung an eine hochgradige Anämie und hohe erythrozytäre DPG-Konzentrationen, die ein einfaches Sauerstoffangebot („Oxygen Delivery“) erleichtern (niedrige Hämoglobin-Sauerstoff-Affinität). Eine Hepatomegalie und eine Splenomegalie können als Folge einer hochgradigen extravaskulären Hämolyse, einer extramedullären Hämatopoese und einer Hämosiderose /-chromatose entstehen. Als Behandlung wird eine Chelatbindung von Eisen vorgeschlagen, diese Methode hat sich bislang aber noch nicht als wirksam und sicher erwiesen. Eine Splenoektomie ist therapeutisch unwirksam.

Eine Knochenmarkstransplantation hat sich unter experimentellen Bedingungen bei beiden Enzymopathien als wirksam erweisen. In Anbetracht des wahrscheinlichen Mangels an Haupthistokompatibilitätskomplex-kompatiblen Spendern und der Notwendigkeit einer hochgradigen Knochenmarkssuppression wird diese Behandlungsoption jedoch nicht für die Praxis angeboten.

Feliner PK-Mangel

Bei Katzen verursacht PK-Mangel eher eine intermittierende als eine chronische Anämie, einhergehend mit einer gering- bis mittelgradigen regenerativen erythroiden Antwort. Betroffene Katzen entwickeln jedoch keine Osteosklerose. Bei Katzen mit PK-Mangel können Bilirubinsteine in der Gallenblase, eine Leberinsuffizienz und eine geringgradige Splenomegalie entstehen. Prednisolon in entzündungshemmender Dosierung (und eine Splenoektomie in hochgradigen Fällen) scheint die klinischen Symptome der intermittierenden Anämie zu verbessern, wobei die am

längsten überlebende Katze ein Alter von 11 Jahren erreichte (3). Die erythrozytäre PK-Aktivität ist hochgradig reduziert, und es findet keine Expression von M-Typ-PK statt, was die biochemische Diagnose vereinfacht. Man hat herausgefunden, dass PK-Mangel durch einen einzelnen Splicing-Defekt verursacht wird, der zu einer 13 Basenpaar-Deletion seit den späten 1990er Jahren geführt hat (18). Beschrieben wird diese Erkrankung bei Abessinierkatzen, Somali und einigen anderen Rassekatzen, aber auch bei Kurzhaarhauskatzen auf verschiedenen Kontinenten. Ein entsprechender DNA-Screeningtest wird heute von zahlreichen Labors angeboten. Bei jeder Katze mit unerklärlicher persistierender oder rezidivierender Anämie sollte nach einem Screening auf mögliche toxische, infektiöse und immunvermittelte Ursachen ein PK-Mangel abgeklärt werden, da dieser mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit die Ursache einer Anämie ist als ein immunvermitteltes Geschehen.

Diese „Iron-Resistant Iron Deficiency Anemia“ (IRIDA) ist die Folge eines Defektes des *TMPRSS6* (Matriptase-2)-Gens, das die Produktion von Hepcidin reguliert und letztlich die Absorption und die Bioverfügbarkeit von Eisen kontrolliert.

* Die PennGen-Website hostet unter anderem die WSAVA Hereditary Disease Database, in der sämtliche verfügbare DNA-Tests für eine spezifische Erkrankung und Rasse aufgelistet sind. Darüber hinaus bieten die PennGen Laboratories spezielle Tests für den Nachweis und die Charakterisierung hereditärer Erythrozytenerkrankungen und anderer hereditärer Erkrankungen an.

Danksagung: Die klinische Forschung des Autors wird in Teilen unterstützt durch eine Förderung des US National Institute of Health OD 010939.

Herabgesetzte Erythropoese

Die oben beschriebenen Defekte führen zu einer verkürzten Lebensdauer von Erythrozyten, zu Hämolyse und zu regenerativen Anämien. Deshalb sind die erythroiden Produktions- und Reifungsstörungen im Regelfall nicht eingeschlossen, wenn wir von Erythrozytendefekten sprechen. Diese Erkrankungen spiegeln sich nämlich nicht nur in einer aregenerativen Anämie wider, sondern darüber hinaus auch in Veränderungen anderer Zellen mit Ursprung im Knochenmark.

Eine selektive Cobalamin (Vitamin B12)-Malabsorption, auch bekannt als Imlerslund-Gräsbeck-Syndrom, als Folge eines Defektes des ilealen intrinsischen Cobalamin-Rezeptors, wird bei einigen Hunderassen beschrieben (19, 20). Mutationen findet man bei Riesenschnauzern und Australian Shepherds im *AMN*-Gen, und bei Beagles, Border Collies und Komondors im *CUBN*-Gen. Betroffene Tiere kümmern, leiden unter verschiedenen Graden einer Kachexie, neurologischen Symptomen, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, niedrigen Cobalaminspiegeln im Serum und einer methylmalonischen Azidurie. Die Prognose nach bestätigter Diagnose ist jedoch gut, denn betroffene Hunde sprechen auf parenterale Cobalamingaben alle zwei bis vier Wochen vollständig an.

Eine hochgradige mikrozytäre hypochrome Anämie, die mit niedrigem Serumeisenspiegel einhergeht und nicht auf eine orale Eisensupplementierung anspricht, wurde bei einem Cocker Spaniel und einigen anderen Hunden beobachtet (21).



LITERATUR

- Slutsky J, Raj K, Yuhnke ST, et al. A web resource on DNA tests for canine and feline hereditary diseases. *Vet J* 2013;197:182-187.
- Donnor J, Kaukonen M, Anderson H. Genetic panel screening of nearly 100 mutations reveals new insights into the breed distribution of risk variants for canine hereditary disorders. *PLoS One* 2016;11(8):e0161005.
- Giger U. Blood typing and crossmatching: Assuring blood compatibility. *Kirk's Current Vet Therapy* 2014 (online edition) section IV, 260-265 www.kestrel.ws/erasmus/docs/Kirks_Current_Veterinary_Therapy_XIV.pdf
- Polak K, Acierno MM, Raj K, et al. Dog erythrocyte antigen 1: mode of inheritance and initial characterization. *Vet Clin Pathol* 2015;44:369-379.
- Goulet S, Giger U, Arsenault J, et al. Prevalence and mode of inheritance of the *Dal* blood group in dogs in North America. *J Vet Intern Med* 2017;31:751-758.
- Euler CC, Mizukami K, Raj K, et al. Survey of two new (*Kai 1* and *Kai 2*) and other blood groups in dogs of North America. *J Vet Intern Med* 2016;30:1642-1647.
- Caviezel LL, Raj K, Giger U. Comparison of 4 direct Coombs' test methods with polyclonal antiglobulins in anemic and non-anemic dogs for in-clinic or laboratory use. *J Vet Intern Med* 2014;28:583-591.
- Jaffey JA, Harmon MR, Villani NA, et al. Long-term treatment with oral methylene blue in a dog with hereditary methemoglobinemia due to cytochrome b5 reductase deficiency. *J Vet Intern Med* 2017;31:1860-1865.
- Clavero S, Ahuja Y, Bishop DF, et al. Diagnosis of feline acute intermittent porphyria presenting with erythrodontia requires metabolic and molecular analyses. *Vet J* 2013;198:720-722.
- Tritschler C, Mizukami K, Raj K, et al. Increased erythrocytic osmotic fragility in anemic domestic shorthair and purebred cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:462-470.
- Fletch S, Pinkerton P. An inherited anaemia associated with hereditary chondrodysplasia in the Alaskan malamute. *Can Vet J* 1972;13(11):270-271.
- Bonfanti U1, Comazzi S, Paltrinieri S, et al. Stomatocytosis in 7 related Standard Schnauzers. *Vet Clin Pathol* 2004;33(4):234-239.
- Inal Gultekin G, Raj K, Lehman S, et al. Missense point mutation in *PFKM* associated with muscle-type phosphofruktokinase deficiency in the Wachtelhund. *Mol Cell Prob* 2012;26:243-247.
- Inal Gultekin G, Raj K, Foureman P, et al. Erythrocytic pyruvate kinase mutations causing hemolytic anemia, osteosclerosis and secondary hemochromatosis in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:935-944.
- Hlavac NRC, Lacerda LA, Conrado FO, et al. Hemolytic anemia caused by hereditary pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier dog. *Arch Med Vet* 2012;44:195-200.
- Juvel F, Giger U, Battersby I, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency in three West Highland White Terriers in Ireland and the UK. *Irish Vet J* 2013;66;12 (epub).
- Randolph JF, Center SA, Kallfelz FA, et al. Familial non-spherocytic hemolytic anemia in poodles. *Am J Vet Res* 1986;47(3):687-695.
- Kushida K, Giger U, Inaba M, et al. Real-time PCR Genotyping assay for feline erythrocyte pyruvate kinase deficiency and mutant allele frequency in purebred cats in Japan. *Vet Med Sci* 2015;77:743-746.
- Fyfe JC, Hemker LS, Venta JP. An exon 53 frameshift mutation in *CUBN* abrogates cubam function and causes Imlerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Gen Metabol* 2013;109:390-396.
- Fyfe JC, Hempkar SL, Stebbing B, et al. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imlerslund-Gräsbeck syndrome) in juvenile beagles. *J Vet Intern Med* 2014;28:356-362.
- Naigamwalla DZ, Webb J, Giger U. Iron deficiency anemia. *Can Vet J* 2012;53:250-256.

SCHLUSSFOLGERUNG

In der Veterinärmedizin sind heute zahlreiche hereditäre Erythrozytenerkrankungen bekannt und charakterisiert. Diese oft bei einer spezifischen Hunde- oder Katzenrasse vorkommenden Defekte können eine große Bandbreite verschiedener klinischer Symptome hervorrufen. Bei einem entsprechenden Verdacht ist deshalb eine vollständige Blut- und Harnuntersuchung obligatorisch. Heute gibt es zudem mutationsspezifische DNA-Screeningtests zur Unterstützung der Diagnose. Das klinische Bild bei Erythrozytenerkrankungen kann erheblich variieren, von hochgradiger Anämie bis zu asymptomatisch. In vielen Fällen können das Unterlassen immunsuppressiver Therapien und das Vermeiden kriseninduzierender Situationen dafür sorgen, dass betroffene Tiere eine gute Lebensqualität haben und in einigen Fällen sogar eine nahezu normale Lebenserwartung erreichen.

FLÜSSIGBIOPSIE – DIE ZUKUNFT DER TUMORDIAGNOSTIK?

Nadelaspirate und Gewebebiopsien sind übliche Verfahren in der Veterinärmedizin, in der Tumordiagnostik haben beide jedoch einige Nachteile. Prof. Breen und Dr. Wiley beschreiben eine neue Technik für die Frühdiagnose caniner Harnblasentumoren und diskutieren die möglichen Zukunftsperspektiven der „Liquid Biopsy“ (flüssigen Biopsie).

Matthew Breen,

PhD, C.Biol, FRBSB, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University (NCSU), Raleigh, NC, USA

Nach seiner Promotion (PhD) in Animal Genetics im Jahr 1990 arbeitete Dr. Breen als Post-Doc-Forscher am Human Genome Project. Nach mehreren Jahren in Australien und Großbritannien kam Dr. Breen 2002 an die NCSU, wo er die Position des Oscar J. Fletcher Distinguished Professor of Comparative Oncology Genetics innehat. Seit 15 Jahren beschäftigt er sich wissenschaftlich mit den Themen Genomik, Genkartierung und vergleichende Aspekte caniner Tumoren. Sein Laborteam entwickelt neue molekulare Assays für die diagnostische und prognostische Anwendung in der Veterinärmedizin.

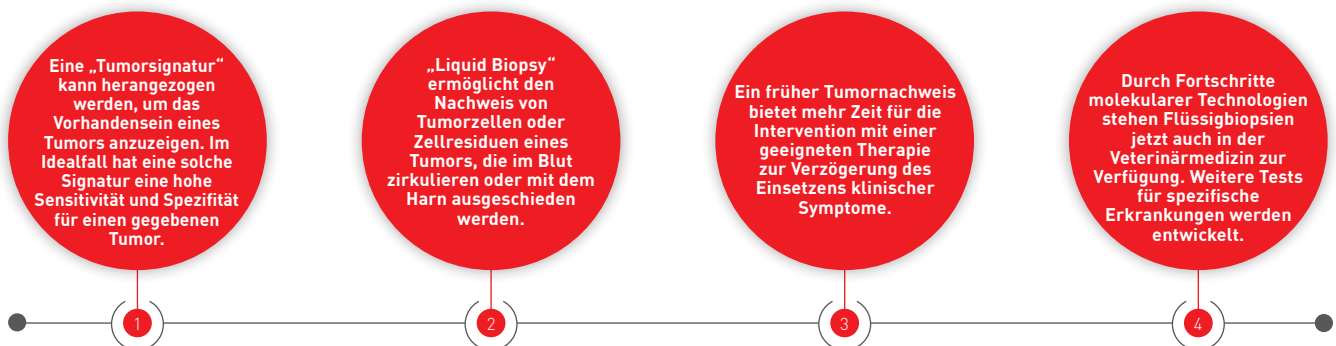


Claire Wiley,

VMD, Dipl. ACVIM (SAIM), College of Veterinary Medicine, North Carolina State University (NCSU), Raleigh, NC, USA

Dr. Wiley schloss ihr Tiermedizinstudium an der University of Pennsylvania ab und absolvierte dort anschließend ein rotierendes Internship. Nach Abschluss einer Residency im Bereich Innere Medizin der Kleintiere an der NCSU beschäftigt sie sich gegenwärtig mit der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Zurzeit ist Dr. Wiley Teil eines PhD-Programms zur Evaluierung genetischer Aberrationen bei urothelialen und prostatistischen Karzinomen und interessiert sich insbesondere für die Anwendungen der Flüssigbiopsie in der Tiermedizin.

KERNAUSSAGEN



●○○○ Einleitung

Bei zahlreichen Tumoren ist die histopathologische Beurteilung einer Biopsie der verdächtigen Zubildung seit vielen Jahren der Goldstandard der Diagnose. Der Biopsieprozess selbst kann jedoch invasiv, kostspielig und mit Komplikationen für den Patienten verbunden sein. Bei einigen Tumoren kann die Entnahme einer soliden Biopsie zudem das Risiko einer Disseminierung

von Tumorzellen erhöhen und dadurch zu weiteren Problemen führen. Unter klinischen Bedingungen kann der Nachweis des Vorhandenseins eines spezifischen Tumors bei einem Patienten eine große Herausforderung darstellen. Zur Ergänzung konventioneller invasiver Maßnahmen suchen klinische Tierärzte deshalb dringend nach weniger invasiven, sichereren und weniger kostspieligen Alternativen für die Gewinnung von Probenmaterial, das sich für die diagnostische

Beurteilung eignet. Der Begriff „Tumorsignatur“ wird verwendet, um Indikatoren für das Vorhandensein eines Tumors zu beschreiben. Praktikable Methoden zum Nachweis solcher „Signaturen“ werden dringend gesucht und haben im Idealfall eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität. Die „Liquid Biopsy“ – also flüssige Biopsie oder Flüssigbiopsie – erfüllt diese angestrebten Kriterien, da es sich um eine nicht-invasive Methode zum Nachweis genetischer Veränderungen in Tumoren mittels Analyse von Tumorzellen und vom Tumor stammender zellfreier DNA (cfDNA = cell-free DNA) im Plasma und im Harn handelt. Dieser Ansatz bietet neue Möglichkeiten zur Verbesserung des Tumornachweises und der Tumoridentifikation und darüber hinaus für das Monitoring der Auswirkungen einer Therapie über die Zeit. In der Humanmedizin werden im Bereich der Flüssigbiopsie schnelle Fortschritte erzielt, sodass dieses Verfahren heute bereits integraler Bestandteil zahlreicher Arzneimittelentwicklungsprogramme ist und wahrscheinlich auch sehr schnell Eingang in die klinische Versorgung humaner Patienten finden wird.

Was ist eine flüssige Biopsie?

Tumoren setzen Zellen und DNA in umgebende Gewebe und Flüssigkeiten frei, sodass wir die Möglichkeit haben, die genetische Zusammensetzung eines soliden Tumors anhand von Proben von Körperflüssigkeiten zu beurteilen. Die Gewinnung und Analyse solcher Flüssigkeiten wird als „Liquid Biopsy“, also „flüssige Biopsie“ oder „Flüssigbiopsie“ bezeichnet (1). Das Vorhandensein zirkulierender zellfreier Nukleinsäuren (cfNAS = cell-free nucleic acids) wurde zwar bereits vor nahezu 70 Jahren erstmals beschrieben, die tatsächliche Bedeutung dieser Entdeckung wurde allerdings erst 1994 erkannt, als Fragmente eines Driver-Onkogens (ein mutiertes RAS-Gen) im Blut von Krebspatienten nachgewiesen wurden (1). Heute wissen wir, dass die Konzentrationen zirkulierender zellfreier Tumor-DNA (cfDNA) bei Krebspatienten höher sind als bei gesunden Kontrollen und dass das Vorhandensein von Metastasen im Allgemeinen mit noch höheren Konzentrationen von cfDNA einhergeht (2). Der Mechanismus der Freisetzung von Nukleinsäuren in umliegende Gewebe soll einer Hypothese zufolge mit dem schnellen Turnover von Zellen und der daraus resultierenden Apoptose zusammenhängen (1). Traditionell verwendet man den Begriff „Liquid Biopsy“, um die Identifikation neoplastischen biologischen Materials (z. B. zirkulierende Tumorzellen oder cfDNA) im peripheren Blutkreislauf zu beschreiben (3). Jüngst wurde diese Definition



„Der neue Assay kann die geringe Anzahl von nur 10 Mutation tragenden Zellen in einer Harnprobe nachweisen und somit Fälle von Harnblasentumoren bereits in präklinischen Stadien der Erkrankung identifizieren.“

Matthew Breen

jedoch erweitert auf sämtliche Körperflüssigkeiten, einschließlich Harn, Zerebrospinalflüssigkeit, Körperhöhlenergüsse etc. (3).

In der Humanmedizin wird die genetische Typisierung von Tumoren immer mehr zu einem routinemäßigen Bestandteil der Diagnostik. Die Kenntnis der Mutationsbürde einer Zubildung kann helfen, den Tumortyp und das Tumorstadium zu ermitteln und darüber hinaus die Aggressivität der Erkrankung einzuordnen. Zudem können diese Informationen die Wahl der geeigneten Therapie steuern. Die Genotypisierung von tumorassoziierter DNA und cfDNA mit Hilfe der flüssigen Biopsie bietet im Unterschied zu traditionellen Biopsien oder zur Feinnadelaspiration den Vorteil eines einfachen, schnellen und sicheren Zugangs zum Tumor. Flüssige Biopsien werden darüber hinaus auch zunehmend zur Überwachung von Patienten auf residuale Erkrankungen eingesetzt. Mit Hilfe eines Monitorings von Veränderungen der tumorassozierten DNA und der cfDNA können Therapien auf der Basis dynamischer Veränderungen des Mutationsprofils angepasst werden. Auch Rezidive oder Metastasen können mit flüssigen Biopsien früher entdeckt werden, als dies mit den konventionellen Methoden gelingt (4, 5).

Während die genetische Typisierung von Tumoren in der Humanmedizin heute ein häufig angewandtes Verfahren ist und Flüssigbiopsien in zunehmendem Maße durchgeführt werden, kommen beide Methoden in der Tiermedizin erst ganz langsam auf. Aber auch in der Tiermedizin werden einige Methoden beschrieben, die man als „flüssige Biopsie“ bezeichnen könnte. Dazu gehören der CADETSM BRAF Mutation Assay für die Diagnose und Überwachung des caninen Übergangszellkarzinoms (TCC)/ urothelialen Karzinoms (UC), die Zellblockpräparation für verschiedene Tumoren (**Abbildung 1**), die Polymerase-Kettenreaktion für Antigen Receptor Rearrangements (PARR), die Flusszytometrie für Lymphomtumoren und der CADETSM HM Assay für die Diagnose histiozytärer Tumoren bei Hunden. Dieser Artikel konzentriert sich auf den neuen CADETSM BRAF Mutation Assay für TCC/UC, **Tabelle 1** fasst aber kurz einige wichtige Details zu den anderen Techniken zusammen.

Flüssige Biopsie zum Nachweis caniner Harnblasentumoren

Eine neue Technik, der CADETSM BRAF Mutation Detection Assay, wurde kürzlich entwickelt, um die Diagnose caniner Übergangszellkarzinome (TCC) und urothelialer Karzinome (UC) sowie die nachfolgende Überwachung von BRAF-positiven Tumoren zu unterstützen. Es handelt sich um die weltweit erste Flüssigbiopsie für den Nachweis und die Überwachung von Tumoren in der Veterinärmedizin. Eine kurze Diskussion über canine Harnblasenneoplasien soll helfen, das sich verändernde Gesicht der Diagnostik solcher Tumoren zu erkennen.

Wie werden TCC/UC heute diagnostiziert?

Ein häufiger Weg zur Diagnose eines TCC/UC besteht darin, einen Hund mit Symptomen der ableitenden Harnwege zunächst mit wiederholten Antibiotikakuren und gelegentlich mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAIDs) zu behandeln, unter der Annahme, dass eine nicht-neoplastische Ursache zugrunde liegt. Dieses Verfahren kann sich über mehrere Monate hinziehen, während der sich das TCC/UC in ein weiter fortgeschrittenes Stadium entwickelt, an Größe zunimmt, potenziell die Muskelwand invadiert und darüber hinaus mit einer höheren Wahrscheinlichkeit

Tabelle 1. Mehrere weitere veterinärmedizinische Assays können ebenfalls als Flüssigbiopsie betrachtet werden.

Zellblocks

Eine flüssige Probe kann mit Hilfe mehrerer Techniken in einen formalinfixierten Zellblock umgewandelt werden. Dazu gehören das Einbetten von Proben mit HistoGel™ (15), in chirurgischem Gelschaum (16) oder in Agarose (17) oder die Formalinfixierung und Paraffineinbettung flüssiger Proben (18, 19). Die Zellblockmethode hat einige Vorteile gegenüber der traditionellen Zytologie, einschließlich des Erhalts der Zellclusterarchitektur, der Möglichkeit einer Anwendung der Immunhistochemie oder anderer Techniken und schließlich der Haltbarmachung der Proben. Die Umsatzzeit ist jedoch länger als bei der traditionellen Zytologie oder anderen Techniken der Flüssigbiopsie.

Eine als Cell Tube Block (CTB) bezeichnete Zellblockpräparationsmethode hat das Potenzial einer weit verbreiteten Anwendung und lässt sich mit einfachen Materialien und einfachem Equipment leicht durchführen (**Abbildung 1**). Ein unbehandeltes Kapillarröhrchen wird mit einer flüssigen Probe gefüllt und zentrifugiert. Das Röhrchen wird dann an der Grenze zwischen Sediment und flüssigem Überstand gebrochen und über 24 Stunden in Formalin fixiert. Formalinfixierte Cell Tube Blocks werden dann im Paraffin gebettet und können anschließend gefärbt oder immunhistochemisch behandelt werden (20).

Diese Methode basiert auf dem Prinzip, dass durch die Zentrifugation im Kapillarröhrchen Zellschichten entstehen, die konzentrierte neoplastische Zellen enthalten, eingeklebt zwischen Erythrozyten am Boden und neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und mesothelialen Zellen an der Grenzfläche zwischen Sediment und Überstand. Das Fehlen von Entzündungszellen oder Erythrozyten unter der neoplastischen Zellpopulation führt zu reduzierter Hintergrundfärbung bei der Immunhistochemie (21). Zu bemerken ist, dass diese Methode der Isolierung neoplastischer Zellen auch die molekulare Charakterisierung erleichtern kann.

PARR

Die Polymerase Chain Reaction for Antigen Receptor Rearrangements (PARR) ist ein Assay, der heute für die Diagnose von Lymphomen oder Leukämie in Proben mit zweideutiger zytologischer oder histologischer Morphologie eingesetzt wird. Zudem kann der Assay für die Phänotypisierung von Lymphomen als B- oder T-Zell-Lymphom herangezogen werden, eine Unterscheidung mit prognostischen Implikationen. Der PARR-Assay nutzt die PCR zur Beurteilung der Klonalität von Lymphozyten mittels Evaluierung der Länge der Immunglobulin-Gene in B-Zellen oder der T-Zell-Rezeptor-Gene in T-Zellen (21). Auch wenn sich Sensitivität und Sensibilität von Labor zu Labor unterscheiden, ist der PARR-Assay prinzipiell in der Lage, neoplastische Zellen in der Verdünnung von 1:100 nachzuweisen (21). Infektionskrankheiten wie Ehrlichiose können ebenfalls zu einer klonalen Lymphozytenpopulation führen (21) und die Spezifität von PARR herabsetzen. In einer jüngsten Studie mit 271 Patienten lagen die Sensitivität und die Spezifität von PARR bei der Diagnose caniner Lymphome bei 86,5 % bzw. 98,7 % (22).

Dieser Assay basiert auf der Isolation von DNA neoplastischer Zellen aus einer Blutprobe, einer zytologischen oder einer histologischen Probe. Die PCR erfolgt dann unter Verwendung von Primern zur Amplifikation der variablen Region von T-Zell-Rezeptor-Genen oder Immunglobulin-Genen. PCR-Produkte werden mit verschiedenen Methoden anhand ihrer Größe identifiziert. Der Nachweis einer singulären PCR-Produktgröße spricht für Klonalität, während der Nachweis multipler PCR-Produkte einen reaktiven Prozess nahelegt.

Flussszytometrie

Die Flussszytometrie ist ein weiterer molekularer Assay für die Diagnose und Immunphänotypisierung von Lymphomen oder Leukämie mit Hilfe flüssiger Proben von Blut, Ergüssen oder Feinnadelaspiraten, die in Zellkulturmedium injiziert werden. Im Unterschied zu PARR erfordert die Flussszytometrie jedoch eine Zellsuspension. Zytologische Objektträger oder formalinfixierte, paraffingebettete Proben können nicht verwendet werden. Unter Verwendung von Licht spezifischer Wellenlängen zur Anregung Fluorophor-konjugierter Antikörper/Proteine, gekoppelt mit einem komplizierten bildgebenden Equipment zum Nachweis der Fluoreszenzemissionen, kann der Assay verschiedene zelluläre Charakteristika bestimmen. Für die Beurteilung der Expression von Zelloberflächenproteinen werden Zellen mit an fluoreszierende Proteine konjugierten Antikörpern gefärbt und auf der Grundlage ihrer relativen Fluoreszenz klassifiziert. Einige Proteine wie CD45 werden auf der Oberfläche aller lymphatischer Zellen exprimiert, während andere typischerweise auf Subpopulationen von T-Zellen (z. B. CD3) und B-Zellen (z. B. CD79a, CD20) beschränkt sind. Die Anwendung dieser spezifischeren Reagenzien ermöglicht die Identifizierung des Anteils jeden Subtyps in einer Zellpopulation.

Eine Studie verglich PARR und die Flussszytometrie bei der Diagnose von Lymphomen und bei der Bestimmung des Immunphänotyps, die mittels Immunhistochemie von Biopsieproben vergrößerter Lymphknoten bestätigt worden waren (23). PARR und Flussszytometrie wiesen jeweils eine Spezifität von 100 % auf, die Flussszytometrie zeigte aber eine höhere Sensitivität als PARR (98 % vs. 74 %). Diese Studie legt nahe, dass die Flussszytometrie der PARR bei der Diagnose von Lymphomen anhand von vergrößerten Lymphknoten überlegen sein könnte. Da die Flussszytometrie jedoch eine frische Probe erfordert, hat die PARR ihren offensichtlichen Nutzen bei Proben, die für die Flussszytometrie nicht geeignet sind.

CADETSM HM assay

Der CADETSM HM Assay ist ein neuer molekularer Test zur Unterscheidung histiozytärer Tumoren („histiocytic malignancies“ = HM) von anderen ähnlichen Rundzellneoplasien. Einige Studien zeigen, dass 70 % der initial als HM identifizierten Tumoren fehlerhaft klassifiziert sein können (24, 25). In routinemäßigen zytologischen Präparaten kann die Unterscheidung zwischen HM und Plasmazelltumoren schwierig sein, ebenso wie die Diagnose von Lymphomen. Für diesen Assay können kleine Proben, zum Beispiel von Ergüssen oder Feinnadelaspiraten, angewendet werden, in denen Tumorzellen angereichert wurden, aber auch histologische Proben können eingesetzt werden. Der Assay bestimmt die Anzahl von Kopien einer spezifischen DNA-Sequenz, die in den Tumorzellen von HM-Fällen vorhanden sind. Eine Reduzierung der Anzahl vorhandener Kopien stimmt mit der Diagnose HM überein.

Validiert wurde der Assay anhand von 500 einzigartigen, pathologisch verifizierten caninen Tumorproben von HM und multiplen anderen Tumortypen, die HM ähneln können, einschließlich Lymphom, Plasmazelltumor, Hämangiosarkom, amelanotisches Melanom und Mastzelltumor. Die Ergebnisse zeigen, dass diese genetische Signatur ein hoch sensibler und präziser Marker ist für die Unterscheidung zwischen caninen HM und diesen anderen Tumortypen, mit einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 95 %.

Abbildung 1. Schematischer Überblick über die Cell Tube Block (CTB) Technik.



einer Metastasierung einhergeht. Wenn wiederholte empirische Behandlungen nicht zu einer Besserung der klinischen Symptomatik führen, wird der Hund schließlich gezielter auf das Vorhandensein eines TCC/UC untersucht, meist mittels Harnzytologie, abdominaler Sonographie und/oder Zystoskopie.

Wenn eine Zubildung nachzuweisen ist, wird eine Biopsie für die histopathologische Beurteilung empfohlen, um die Diagnose TCC/UC zu bestätigen und eine mögliche Muskelinvasion abzuklären. Weitere bildgebende Untersuchungen und eine Beurteilung lokaler Lymphknoten können sich anschließen, um mögliche Metastasierungen abzuklären. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben über 90 % der Hunde ein intermediate-grade bis high-grade invasives TCC/UC, und etwa 20 % weisen bereits Metastasen in anderen Teilen des Körpers auf (6, 7). Diese hohe Anzahl fortgeschrittener Tumoren spiegelt vermutlich die in den meisten Fällen lange Zeitspanne bis zum Erreichen der endgültigen Diagnose wider.

Wie werden TCC/UC gegenwärtig behandelt?

Nachdem die Diagnose schließlich feststeht, werden canine TCC/UC meist mittels Chemotherapie behandelt. Bei Anwendung von Monotherapien ist der Anteil der Hunde, die eine Remission erreichen, im Allgemeinen niedrig (< 20 %). Dieser Anteil steigt auf 35 bis 50 % bei Einsatz von Kombinationstherapien und Cyclooxygenasehemmern. Hunde, die monotherapeutisch mit einem NSAID behandelt werden, haben mediane Überlebenszeiten von etwa 6 bis 7 Monaten, während eine Kombinationstherapie mit einem zytotoxischen Chemotherapeutikum (in der Regel Mitoxantron) und einem NSAID zu medianen Überlebenszeiten von nahezu 10 Monaten führt. Seltener als medikamentöse Behandlungen werden chirurgische Behandlungen und Strahlentherapien durchgeführt. Jüngsten Daten zufolge soll die zusätzliche Anwendung einer intensitätsmodulierten Full-Course-Strahlentherapie unter bildgebender Kontrolle zu einer 60 %igen Response-Rate und einer medianen Überlebenszeit von > 21 Monaten führen (8).

Wo liegt die Herausforderung der Diagnose von TCC/UC?

Zur Unterstützung der Diagnose eines caninen TCC/UC werden abnorme Epithelzellen im Harnsediment oder in Proben, die mittels traumatischer Katheterisierung, Prostataaspiration und/oder Feinnadelaspiration gewonnen werden, herangezogen (9). Die zytologische Analyse epithelialer Zellen kann jedoch in die Irre führen. So können zum Beispiel benigne epitheliale Zellen malignen Zellen mit Variation der Zellgröße ähneln (10). Feinnadelaspirationen von Tumorgewebe bergen die Gefahr einer Dissemination von Tumorzellen entlang des Einstichkanals der Punktionsnadel (11). Gegenwärtig erfordert die klinische Diagnose des caninen TCC/UC ein sehr umfassendes diagnostisches Work-up, bestehend aus großem Blutbild, Serumchemie, Harnanalyse, bildgebenden Verfahren, klinisch-pathologischen Untersuchungen von Tumorzellen und histopathologischen Untersuchungen von Biopsieproben.

Da die meisten TCC/UC bis zum Erreichen eines fortgeschrittenen klinischen Stadiums unentdeckt bleiben, führt die Diagnose, wenn sie einmal gestellt ist, zu einer vorsichtigen bis schlechten Prognose. Ein Nachweis des Tumors früher im Krankheitsverlauf würde eine geeignete Intervention zu einem früheren Zeitpunkt möglich machen und damit die Lebensqualität des Patienten verbessern und seine Lebenserwartung verlängern. In einer Umfrage unter 400 Trainees und zertifizierten Diplomates des American College of Veterinary Internal Medicine war ein häufig genannter und bis dato unerfüllter Wunsch die Verfügbarkeit

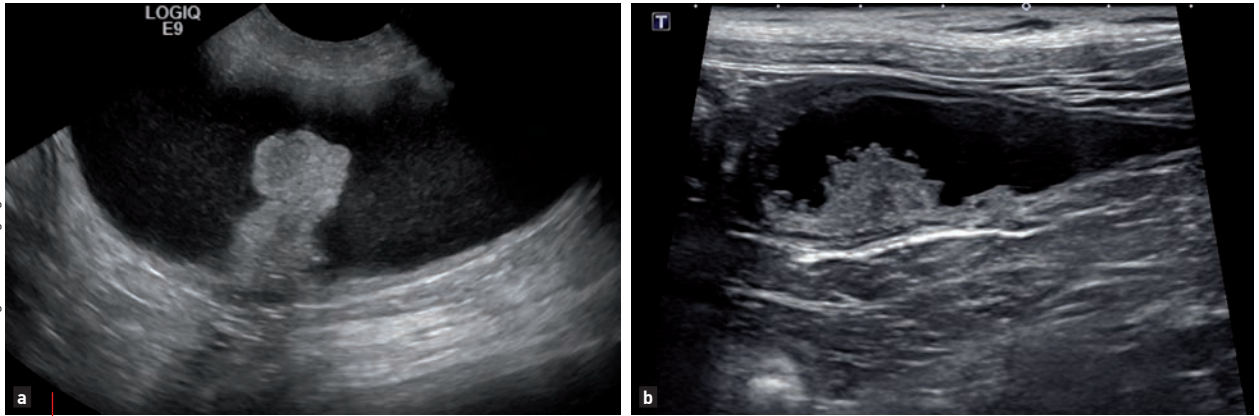


Abbildung 2. Polypoide Zystitis und TCC/UC können ähnliche sonographische Erscheinungsbilder haben. **Abbildung 2a und 2b** zeigen Harnblasenzubildungen bei zwei älteren, kastrierten Hündinnen mit Dysurie, Hämaturie, Pyurie und Bakteriurie. Beide Aufnahmen zeigen lobulierte Zubildungen nahe des Apex vesicae. **(a)** Die *BRAF*-Mutation wurde im Harn dieses Hundes nicht nachgewiesen, und die nachfolgende histopathologische Untersuchung ergab einen gutartigen Polypen. Beim zweiten Hund **(b)** wurde der Harn positiv auf die *BRAF*-Mutation getestet, und die zytologische Untersuchung ergab ein TCC/UC. Wenn eine Zubildung im Harntrakt entdeckt wird, werden fortschrittliche diagnostische Methoden wie die Histopathologie oder der CADETSM *BRAF* Mutation Detection empfohlen, um gutartige Läsionen von Karzinomen zu unterscheiden.

eines zuverlässigen, nicht-invasiven diagnostischen Tests für den Nachweis caniner TCC/UC (Manuskript in Vorbereitung).

Welche neuen Möglichkeiten bietet die Frühdiagnose des caninen TCC/UC?

In zwei neueren, unabhängigen Studien von Forscherteams an der NCSU (12) und an den National Institutes of Health (NIH) (13) wurde eine Einzelmutation in Exon 15 des caninen *BRAF*-Gens in pathologisch verifizierten Tumorbiopsieproben caniner TCC/UC gefunden. Diese singuläre Mutation führt zu einer Aminosäureveränderung (Valin zu Glutaminsäure) im *BRAF*-Protein in Tumorzellen. Diese im Aktivierungssegment der Kinase-Domäne des Gens lokalisierte Veränderung führt zu einem mutierten Protein mit erhöhter Kinaseaktivität, das das Signal für Zellproliferation gibt und so zur Entwicklung eines Tumors führt. In nicht-neoplastischem Harnblasengewebe einschließlich entzündetem Blasengewebe und Polypen wird die *BRAF*-Mutation dagegen nicht nachgewiesen (12). Wenn ein Hund ein TCC/UC hat, werden Zellen der Zubildung ab einem sehr frühen Zeitpunkt bis zu einem späten Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung abgeschilfert und in den Harn freigesetzt (**Abbildung 2**). Das NCSU-Team entwickelte einen schnellen und hoch sensitiven Test zum Nachweis des Vorhandenseins oben genannter Mutation in diesen Zellen (14). Diese Entwicklung führte schließlich zur Verfeinerung und Kommerzialisierung der weltweit ersten Flüssigbiopsie für veterinärmedizinische Tumoren in Form des CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay*, wie in **Abbildung 3** beschrieben.

Die Sensitivität des Assays beim Nachweis eines caninen TCC/UC in einer frei aufgefangenen Harnprobe liegt bei 85 %. Andere canine Tumoren weisen dieselbe *BRAF*-Mutation nur sehr selten auf (12) und wurden bislang in Harnproben solcher Patienten nicht nachgewiesen. Die Spezifität des Tests beim Nachweis eines caninen TCC/UC liegt gegenwärtig bei > 99 %. Wichtig ist, dass der Assay nicht durch eine Bakteriurie oder Hämaturie beeinflusst wird und somit eine hoch effektive Methode zum Nachweis des Vorhandenseins maligner TCC/UC Zellen darstellt, wo andere Assays scheitern.

* Die CADETSM Assays werden entwickelt und kommerzialisiert von Sentinel Biomedical (www.SentinelBiomedical.com).

Wie kann die flüssige Biopsie praktischen Tierärzten helfen?

Unterstützung der Diagnose

Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität wird diese neue Flüssigbiopsie in den USA bereits weit verbreitet zur Unterstützung der Diagnose caniner TCC/UC eingesetzt. Der Assay basiert auf der Identifikation und Quantifizierung von sowohl *BRAF*-Wildtyp-Allelen als auch von mutierten *BRAF*-Allelen aus Zellen, die mit dem Harnabsatz ausgeschieden werden. Ein Vergleich zwischen dem Level von Wildtyp-Allelen und mutierten Allelen des *BRAF*-Gens liefert ein quantitatives Maß von Zellen, die aus Harnproben rekrutiert werden. Wichtig ist die Feststellung, dass in allen Fällen, in denen eine Biopsie einer sichtbaren Zubildung für die pathologische Beurteilung durchgeführt wurde, eine 100 %ige Korrelation besteht zwischen dem Vorhandensein einer *BRAF*-Mutation in frei aufgefangenem Harn und der



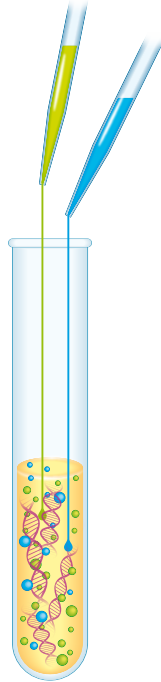
„Wenn weitere Daten zur Verfügung stehen, könnten Flüssigbiopsie-Assays, insbesondere solche mit hoher Spezifität und Sensitivität, konventionelle Gewebebiopsien möglicherweise überholen.“

Claire Wiley

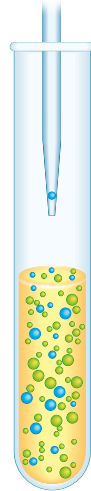
Schritt 1. DNA wird aus Zellen im Harn isoliert.



Schritt 2. Zwei fluoreszierende Marker werden zur Harn-DNA-Probe hinzugegeben. Ein mit grünem fluoreszierendem Farbstoff gekennzeichnete Marker matcht die „Wildtyp“ (normal, nicht mutiert) *BRAF*-Gensequenz. Der andere, mit einem blauen Farbstoff gekennzeichnete Marker matcht nur die mutierte *BRAF*-Sequenz.



Schritt 3. Diese Mischung wird nun aufgeteilt in ~20 000 Tröpfchen, und die Harn-DNA in jedem Tropfen kann einen der beiden fluoreszierenden Marker binden. Tropfen, die Harn-DNA enthalten, die an die Wildtyp-*BRAF*-Gensequenz bindet, werden grün erscheinen, während diejenigen, die mutierte *BRAF*-DNA enthalten, blau erscheinen.



Schritt 4. Nach vollständig erfolgter Bindung wird jedes Tröpfchen aus der Mischung entfernt und unabhängig bezüglich seiner Farbe bewertet. Grüne Tröpfchen werden als „Wildtyp“ gewertet, blaue Tröpfchen als *BRAF*-Mutanten. Die Ergebnisse werden verwendet, um die Nachweisschwelle zu bestimmen und um zu bestimmen, ob eine *BRAF*-Mutation im Harn vorhanden ist. Wird eine Mutation nachgewiesen, kann der relative Anteil der in den Harn hinein abgeschilferten mutierten Zellen berechnet werden.

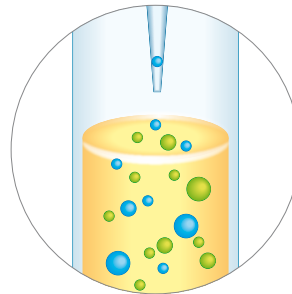


Abbildung 3. CADETSM *BRAF* Mutation Detection Assay – Schematische Darstellung der Schritte von der Probengewinnung bis zu den Ergebnissen. In den Harn abgeschilferte Zellen werden auf das Vorhandensein und den Anteil von Zellen, die eine singuläre Basenveränderung in Exon 15 des caninen *BRAF*-Gens beherbergen, beurteilt. Da diese Mutation bei 85 % aller Hunde mit bestätigtem TCC/UC vorhanden ist und im Harn von Hunden mit nicht-tumorösen Harntraktläsionen nicht gefunden wird, ist dieser Assay zu > 99 % spezifisch für TCC/UC.

nachfolgenden Bestätigung eines TCC/UC mittels Biopsie. Auf der anderen Seite führt dieser Test nicht zu falsch positiven Ergebnissen. In Studien mit hunderten Kontrollen wurden *BRAF*-Mutationen in keiner der Proben von nachweislich TCC/UC-freien Hunden nachgewiesen. Der Test gibt jedoch keinen Hinweis auf die Lokalisation des TCC/UC. Bildgebende Untersuchungen der Region unterstützen die Feststellung der Lokalisation des Tumors und können zur Entscheidungsfindung hinsichtlich der Behandlung beitragen.

Monitoring mittels flüssiger Serienbiopsie

Nach erfolgter Diagnose eines *BRAF*-positiven caninen TCC/UC kann der Assay auch eingesetzt werden, um die sich im Laufe der Zeit unter der Behandlung verändernden Level der Mutationsbürde zu überwachen. Frühe vorläufige Daten zeigen, dass NSAIDs wie Piroxicam einen geringen Einfluss auf die Reduzierung des Levels der in den Harn freigesetzten *BRAF*-Mutation

haben, während konventionelle chemotherapeutische Substanzen wie Mitoxantron mit einer progressiven und substanziellen Reduzierung der *BRAF*-Mutationlevel im Laufe der Behandlung in Verbindung gebracht werden (Manuskript in Vorbereitung). Zeitlich angepasste Ultraschalluntersuchungen dutzender Fälle zeigen eine progressive Reduzierung der Harnblasenzubildung/Harnblasenwanddicke mit einer Besserung klinischer Symptome. Diese Daten weisen darauf hin, dass erhebliche Veränderungen der im Harn über die Zeit nachgewiesenen *BRAF*-Mutationsbürde als Indikator für eine Veränderung der Tumorgöße und der Tumorphroliferation herangezogen werden können. Umgekehrt könnte ein deutlicher Anstieg der *BRAF*-Mutationsbürde während der Behandlung darauf hinweisen, dass die Proliferation des Tumors durch die gewählte Therapie nicht beeinträchtigt wird. Bei Patienten, bei denen die *BRAF*-Mutationsbürde während der Behandlung initial substanziell reduziert wurde und anschließend wieder ansteigt, könnte dies ein Hinweis auf eine erneute Zunahme der Proliferation und damit auf ein Rezidiv sein. Weitere Forschungsarbeiten sind

erforderlich, um diese Befunde zu bestätigen, in der Summe geben uns die vorliegenden Daten aber einen ersten Einblick in die mögliche Anwendung dieser Flüssigbiopsie als Mittel zur Überwachung der Erkrankung beim Patienten, und zwar sowohl während der Behandlung als auch während der Remission.

Screening von Hochrisikorassen

Der neue Assay kann die geringe Anzahl von nur 10 mutationstragenden Zellen in einer Harnprobe nachweisen und somit TCC/UC-Fälle bereits in den sehr frühen präklinischen Stadien der Erkrankung identifizieren. Dies ist ein charakteristisches Kriterium für einen effektiven frühen Screening-Assay. Ein Nachweis des Vorhandenseins eines neu aufkommenden Tumors so früh wie möglich im Verlauf der Erkrankung sorgt dafür, dass mehr Zeit für die am besten geeignete therapeutische Intervention zur Verfügung steht. Der Assay wird heute auch für das Screening von Harn bei Hunderassen mit erhöhtem TCC/UC-Risiko (z. B. Beagle, Scottish Terrier, Shetland Sheepdog, West Highland White Terrier) eingesetzt. Besitzer von Hunden mit sehr schwach positiven Tests haben dadurch die Möglichkeit, zusammen mit ihrem Tierarzt bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung die am besten geeignete Behandlung auszuwählen, verbunden mit der Hoffnung, sowohl die Lebensqualität als auch die Lebensdauer betroffener Hunde zu verbessern.

Die Autoren möchten sich bei folgenden Mitwirkenden bedanken: Shelly Vaden DVM, PhD, Dipl. ACVIM, Professor of Internal Medicine, College of Veterinary Medicine, NCSU, Raleigh, NC and Cindy Cole DVM, PhD, Dipl. ACVCP, General Manager, Wisdom Health™, Vancouver, WA



SCHLUSSFOLGERUNG

Mit den neuen Fortschritten im Bereich molekularer Technologien stehen flüssige Biopsien jetzt auch in der Veterinärmedizin zur Verfügung. Solche Methoden sind zunächst darauf ausgelegt, andere diagnostische Verfahren zu komplementieren. Wenn aber weitere Daten zur Verfügung stehen, ist es durchaus möglich, dass Flüssigbiopsie-Assays, insbesondere solche mit bemerkenswert hoher Spezifität und Sensitivität, konventionelle Gewebebiopsien in ihrer Bedeutung überholen. Flüssigbiopsien werden auch als Monitoringinstrument eingesetzt, um Veränderungen der Menge maligner Zellen zu beurteilen, die ein Indikator für die Wirksamkeit der Behandlung sein können, aber umgekehrt auch auf bevorstehende Rezidive hinweisen können. Neben der Unterstützung der Diagnose ist zu erwarten, dass diese neuen Tests auf molekularer Basis wie bereits in der Humanmedizin nun auch in der Veterinärmedizin sehr bald für eine gezielte Steuerung therapeutischer Entscheidungen zur Verfügung stehen werden.

1. Siravegna G and Bardelli A. Genotyping cell-free tumor DNA in the blood to detect residual disease and drug resistance. *Genome Biol* 2014;15(8):449.
2. Diaz LA Jr. and Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014;32(6):579-586.
3. Neoh KH, Hassan AA, Chen A, et al. Rethinking liquid biopsy: microfluidic assays for mobile tumor cells in human body fluids. *Biomaterials* 2018;150:112-124.
4. Wimberger P, Roth C, Pantel K, et al. Impact of platinum-based chemotherapy on circulating nucleic acid levels, protease activities in blood and disseminated tumor cells in bone marrow of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2011;128(11):2572-2580.
5. Beaver JA, Jelovac D, Balukrishna S, et al. Detection of cancer DNA in plasma of patients with early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2643-2650.
6. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, et al. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder; a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2000;5(2):47-59.
7. Patrick D, Fitzgerald S, Sesterhenn A, et al. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J Comp Pathol* 2006;135:190-199.
8. Nolan MW, Kogan L, Griffin LR, et al. Intensity-modulated and image-guided radiation therapy for treatment of genitourinary carcinomas in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26(4):987-995.
9. Knapp D, McMillan S. Tumors of the urinary system. In; *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. Withrow SJ (ed). St. Louis, Elsevier-Saunders 5th ed. 2013:572-582.
10. Zinkl J. Examination of the urinary sediment. In; *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Cowell R, Meinkoth J, Denicola D (eds). Maryland Heights, MO, Mosby 2007;350-368.
11. Higuchi T, Burcham GN, Childress MO, et al. Characterization and treatment of transitional cell carcinoma of the abdominal wall in dogs: 24 cases (1985-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(4):499-506.
12. Mochizuki H, Kennedy K, Shapiro SG, et al. *BRAF* mutations in canine cancers. *PLoS One* 2015;10(6):e0129534.
13. Decker B, Parker HG, Dhawan D, et al. Homologous mutation to human *BRAF* V600E is common in naturally occurring canine bladder cancer - evidence for a relevant model system and urine-based diagnostic test. *Mol Cancer Res* 2015;13(6):993-1002.
14. Mochizuki H, Shapiro SG, Breen M. Detection of *BRAF* mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. *PLoS One* 2015;10(12):e0144170.
15. Joiner KS, Spangler EA. Evaluation of HistoGel-embedded specimens for use in veterinary diagnostic pathology. *J Vet Diagn Invest* 2012;24(4):710-715.
16. Wallace KA, Goldschmidt MH, Patel RT. Converting fluid-based cytologic specimens to histologic specimens for immunohistochemistry. *Vet Clin Pathol* 2015;44(2):303-309.
17. Zannoni DS, Grandi F, Cagnini DQ, et al. Agarose cell block technique as a complementary method in the diagnosis of fungal osteomyelitis in a dog. *Open Vet J* 2012;2(1):19-22.
18. Fernandes PJ, Modiano JF, Wojcieszyn J, et al. Use of the Cell-Dyn 3500 to predict leukemic cell lineage in peripheral blood of dogs and cats. *Vet Clin Pathol* 2002;31(4):167-182.
19. Taylor BE, Leibman NF, Luong R, et al. Detection of carcinoma micrometastases in bone marrow of dogs and cats using conventional and cell block cytology. *Vet Clin Pathol* 2013;42(1):85-91.
20. Marcos R, Santos M, Marrinhas C, et al. Cell tube block: a new technique to produce cell blocks from fluid cytology samples. *Vet Clin Pathol* 2017;46(1):195-201.
21. Burnett RC, Vernau W, Modiano JF, et al. Diagnosis of canine lymphoid neoplasia using clonal rearrangements of antigen receptor genes. *Vet Pathol* 2003;40(1):32-41.
22. Waugh EM, Gallagher A, Haining H, et al. Optimisation and validation of a PCR for antigen receptor rearrangement (PARR) assay to detect clonality in canine lymphoid malignancies. *Vet Immunol Immunopathol* 2016;182:115-124.
23. Thalheim L, Williams LE, Borst LB, et al. Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1509-1516.
24. Pazdziora-Czapala K, Otrocka-Domagala I, Rotkiewicz T, et al. Cytomorphometry of canine cutaneous histiocytoma. *Pol J Vet Sci* 2014;17(3):413-420.
25. Dervisis NG, Kiupel M, Qin Q, et al. Clinical prognostic factors in canine histiocytic sarcoma. *Vet Comp Oncol* 2017;15(4):1171-1180.

RASSEPRÄDISPOSITIONEN FÜR UROLITHIASIS

Urolithen sind ein relativ häufiges Problem bei Katzen und Hunden mit Erkrankungen der ableitenden Harnwege. Das Verständnis der Prävalenz unterschiedlicher Harnsteintypen sowie verschiedener Rasse- und Geschlechtsprädispositionen kann Tierärzte dabei unterstützen, bei der Behandlung ihrer Patienten die bestmöglichen klinischen Entscheidungen zu treffen und die bestmöglichen Empfehlungen zu geben.

Dieser kurze Bericht fasst die Schlüsselbefunde aus Daten sämtlicher zwischen 1. Februar 1998 und 30. November 2014 am Canadian Veterinary Urolith Centre analysierten feline und canine Harnblasensteine zusammen. Von den insgesamt 95 857 analysierten Urolithen repräsentieren die Einsendungen von Hunden 78,9 % (75 674) und die Einsendungen von Katzen 21,1 % (20 183). Die Zusammensetzung der Urolithen wurde mit einer quantitativen Analyseverfahren bestimmt. Signifikante Befunde sind unten dargestellt, einschließlich der Prävalenz verschiedener Harnsteintypen, Trends bei den Anteilen jedes dieser Harnsteintypen sowie Rasse- und Geschlechtsprädispositionen (1, 2). Die Studie identifizierte

Rassen mit erhöhtem Risiko im Vergleich zu einer Referenzpopulation und weniger etwaige Assoziationen zwischen Rassen und Urolithiasis. Die Prozentzahl neben jeder Rasse entspricht dem Prozentsatz von Urolithen dieses Mineraltyps unter den von dieser Rasse eingesandten Urolithen.

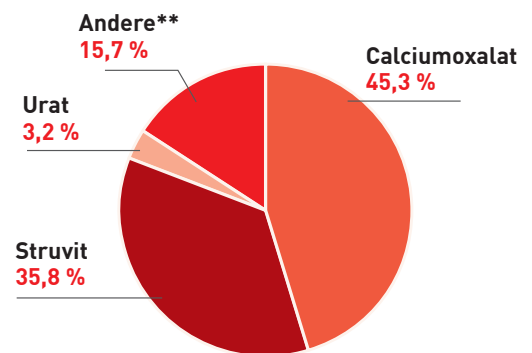
Genetische Mutationen im Zusammenhang mit caniner Cystin-, Urat- und Xanthinuroolithiasis wurden bei mehreren Hunderassen gefunden und erklären einige der festgestellten Rasseprädispositionen (3-5). Ein potenzielles Gen für Calciumoxalat anfälligkeit wurde bei Zwergschnauzern gefunden, und ähnliche genetische Faktoren könnten auch bei anderen Rassen für entsprechende Calciumoxalatprädispositionen verantwortlich sein (6). Erst kürzlich wurden bei Katzen genetische Varianten identifiziert, die Cystinurie hervorrufen (7), und genetische Determinanten, die für andere Typen von Urolithen prädisponieren, werden bei dieser Spezies vermutet (auch wenn bislang noch nicht identifiziert). Weitere diesbezügliche Forschungsarbeiten sind erforderlich.



Trends der Zusammensetzung von Urolithen 1998-2014:

- Calciumoxalat: ↑
- Struvit: ↓
- Urat: ↓
- Cystin: ↑
- Gemischt: ↑
- Silikat: ↓
- Calciumphosphatcarbonat: ↓

(Zu beachten: Seit 2014 haben canine Cystinsteine die caninen Uratsteine überholt.)



Diese Grafik zeigt den durchschnittlichen prozentualen Anteil der zwischen 1998 und 2014 analysierten Harnsteintypen.

Die Studie identifizierte folgende geschlechtsspezifische Zusammenhänge bei bestimmten Harnsteintypen:

- **Rüden:** Calciumoxalat, Urat, Cystin, Silikat, Calciumphosphatapatit
- **Hündinnen:** Struvit, Calciumphosphatcarbonat, zusammengesetzt

65 % der eingesandten caninen Urolithen stammten von folgenden Rassen:

- Mischlinge
- Shih Tzu
- Zwergschnauzer
- Bichon Frisé

Hunderassen mit höherem Risiko für Cystinuroolithiasis*:

- Scottish Deerhound 88 %
 - Neufundländer 56 %
 - Mastiff 52 %
 - Basenji 47 %
 - Whippet 44 %
 - Französische Bulldogge 32 %
 - Dänische Dogge 27 %
 - Pit Bull 26 %
 - Bulldogge 24 %
 - Bull Mastiff 24 %
 - Englische Bulldogge 21 %
 - Zwergpinscher 6,3 %
 - Dackel 4 %
 - Chihuahua 3,5 %
- Zum Vergleich: Mischlinge ... 0,32 %

Doreen M. Houston,

DVM, DVSc, Dipl. ACVIM (Internal Medicine),
Doreen Houston Consulting,
Guelph, Ontario, Canada

Dr. Germain schloss ihr Studium 1999 am Ontario Veterinary College ab und kam 2008 nach 9 Jahren in der privaten Praxis zu Royal Canin. In ihrer Position als Technical Services Veterinarian arbeitet sie eng mit dem Canadian Veterinary Urolith Centre zusammen. Eine ihrer Leidenschaften ist das Management von Erkrankungen der ableitenden Harnwege bei Katzen und Hunden.



Anne-Marie Germain,

BSc, DVM, Royal Canin Canada,
Guelph, Ontario, Canada

Dr. Houston schloss ihr Studium 1980 am Ontario Veterinary College ab und ging 2011 nach vielen Jahren in verschiedenen Bereichen des tierärztlichen Berufes – private Praxis, Universität und Tiernahrungsindustrie – in den Ruhestand. Dr. Houston hält weiterhin Vorlesungen und betreibt ihre eigene Beraterfirma im Bereich Innere Medizin.

Hunderassen mit höherem Risiko für Struviturolithiasis*:

84 % aller Rassen mit erhöhtem Risiko sind mittelgroße Rassen bis Riesenrassen.

(Zu beachten: Struviturolithen bei Hunden sind meist infektionsinduziert.)

- | | |
|--------------------------------|---|
| • Bernhardiner92 % | • Deutscher Schäferhund ..67 % |
| • Labrador Retriever81 % | • Berner Sennenhund64 % |
| • Golden Retriever77 % | • Border Collie64 % |
| • Rottweiler72 % | • Australian Shepherd62 % |
| • Chow Chow69 % | • Beagle57 % |
| • Scottish Terrier69 % | • Mops55 % |
| • Corgi68 % | • Pekinese54 % |
| • Boxer68 % | • Shih Tzu46 % |
| • Cocker Spaniel67 % | Zum Vergleich: Mischlinge ..42 % |

Hunderassen mit höherem Risiko für Calciumoxalaturolithiasis*:

74 % aller Rassen mit erhöhtem Risiko sind kleine Hunderassen.

- | |
|---|
| • Drahthaar Foxterrier 81 % |
| • Fox Terrier 79 % |
| • Zwergpinscher 73 % |
| • Zwergspitz 72 % |
| • Schnauzer 71 % |
| • Malteser 71 % |
| • Cairn Terrier 71 % |
| • Chihuahua 68 % |
| • Portugiesischer Wasserhund 69 % |
| • Papillon 69 % |
| • Kerry Blue Terrier 69 % |
| • Zwergschnauzer 65 % |
| • Dobermann 64 % |
| • Lhasa Apso 62 % |
| • Yorkshire Terrier 62 % |
| • Jack Russell Terrier 60 % |
| • Standard Pudel 59 % |
| • Zwergpudel 57 % |
| • Boston Terrier 54 % |
| • Keeshond 54 % |
| • Havaneser 50 % |
| • Cavalier King Charles Spaniel 47 % |
| • Bichon Frisé 43,4 % |
| Zum Vergleich: Mischlinge 41 % |

Hunderassen mit höherem Risiko für Uraturolithiasis*:

- | | |
|----------------------------------|--|
| • Dalmatiner94 % | • Mops3,4 % |
| • Amerikanische Bulldogge 72 % | • Chihuahua3,2 % |
| • Black Russian Terrier62 % | • Jack Russell Terrier3,2 % |
| • Riesenschnauzer43 % | • Pekinese3,1 % |
| • Englische Bulldogge37 % | • Shih Tzu2,5 % |
| • Bulldogge37 % | • Dackel2,2 % |
| • Pit Bull34 % | • Zwergschnauzer1,8 % |
| • Yorkshire Terrier6,0 % | Zum Vergleich: Mischlinge ..1,2 % |
| • Havaneser4,2 % | |



87 % der eingesandten felines Urolithen stammten von folgenden Rassen:

- Kurzhaarhauskatze (DSH)
- Halblanghaarhauskatze (DMH)
- Langhaarhauskatze (DLH)

Die Studie identifizierte folgende geschlechtsspezifische Zusammenhänge bei bestimmten Harnsteintypen:

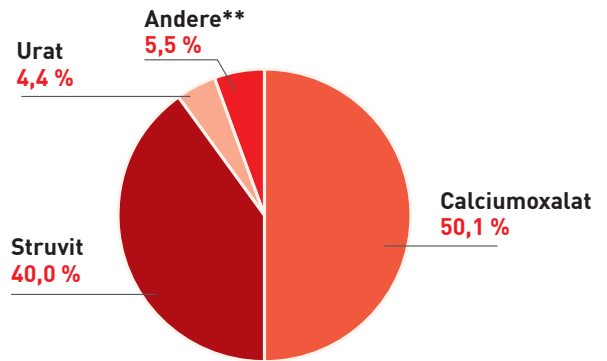
- **Kater:** Calciumoxalat, Urat, Calciumphosphatapatit, Dried Solidified Blood Calculi (verfestigtes Blut).
- **Weibliche Katzen:** Struvit

Trends der Zusammensetzung von Urolithen 1998-2014:

- Calciumoxalat: stabil
- Struvit: ↓
- Urat: ↑
- Zusammengesetzt & gemischt: ↑

Katzenrassen mit höherem Risiko für Calciumoxalaturolithiasis*:

- Tonkanese 83 %
- Burmakatze 80 %
- Himalayan 69 %
- Devon Rex 69 %
- Perser 68 %
- Siam 59 %
- Zum Vergleich: DSH 49 %



Die Grafik zeigt den durchschnittlichen prozentualen Anteil der zwischen 1998 und 2014 analysierten Harnsteintypen.

Katzenrassen mit höherem Risiko für Uraturolithiasis*:

- Ägyptische Mau 80 %
- Ocicat 44 %
- Birmankatze 29 %
- Siamkatze 16 %
- Zum Vergleich: DSH 4,2 %

Katzenrassen mit höherem Risiko für Struviturolithiasis (Magnesiumammoniumphosphat-Hexahydrat)*:

- Langhaarhauskatze 48 %
- Zum Vergleich: DSH 41 %



LITERATUR

* Die Prozentzahl neben jeder Rasse entspricht dem Prozentsatz von Urolithen dieses Mineraltyps unter den von dieser Rasse eingesandten Urolithen.

** Weitere Steine umfassen: Cystin, Xanthin, Silikat, Calciumphosphat, Kaliummagnesiumpyrophosphat, Dried Solidified Blood Calculi, zusammengesetzte Harnsteine, gemischte Harnsteine.

1. Houston DM, Vanstone NP, Moore AEP, *et al.* Evaluation of 21,426 feline bladder urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre (1998-2014). *Can Vet J* 2016;57:196-201. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713001/>
2. Houston DM, Weese HE, Vanstone NP, *et al.* Analysis of canine urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre, 1998-2014. *Can Vet J* 2017;58:45-50. Open access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5157737/>
3. Furrow E, Tate N, Minor K, *et al.* Three diverse mutations underlying canine xanthine urolithiasis. *J Vet Intern Med* 2016;30(4):1537.
4. Brons A-K, Henthorn PS, Raj K, *et al.* *SLC3A1* and *SLC7A9* mutations in autosomal recessive or dominant canine cystinuria: A new classification system. *J Vet Intern Med* 2013;27(6):1400-1408.
5. Bannasch D, Safra N, Young A, *et al.* Mutations in the *SLC2A9* gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLoS Genet* 2008;4(11):e1000246.
6. Furrow E, Lulich JP, Mickelson JP, *et al.* Metabolic and genetic determinants of calcium oxalate urolithiasis in dogs. *J Vet Intern Med* 2014;28(4):1365.
7. Mizukami K, Raj K, Osborne C, *et al.* Cystinuria associated with different *SLC7A9* gene variants in the cat. *PLoS One* 2016;11(7):e0159247.

ALLERGISCHE DERMATITIS?

WÄHLEN SIE DEN UMFASSENDE ERNÄHRUNGSANSATZ

Das ROYAL CANIN® Haut- und Fellsortiment bietet eine Auswahl hydrolysiertes Diäten und Nahrungen zur Unterstützung der Hautfunktion für Hunde und Katzen.

So können Sie für Ihre Patienten die jeweils individuell passende Ernährung wählen – von der Diagnose bis zur Dauertherapie.

ANALLERGENIC ist das Diagnostik-Tool und somit erste Wahl zur Durchführung einer Ausschlussdiät, um zwischen Futtermittelunverträglichkeit und Atopie zu differenzieren.



BESTELLSERVICE:
TEL. 02 21 - 93 70 60-610
FAX 02 21 - 93 70 60-810

Nutzen Sie die Einkaufsvorteile im ROYAL CANIN® Online-Shop für Tierarztpraxen. Detaillierte Informationen erhalten Sie von Ihrem Kundenberater bzw. unter www.royal-canin.de.



Eine 97%ige
Wahrscheinlichkeit* für
**GEWICHTS-
VERLUST**

beginnt mit einem Gespräch
über das Bettelverhalten

**SATIETY von ROYAL CANIN® unterstützt einen
gesunden Gewichtsverlust.**

Bei 82 % der Hunde und Katzen trug SATIETY dazu bei,
das Bettelverhalten während des Gewichtsreduktions-
programms durch Förderung des Sättigungsgefühls zu
kontrollieren.** 97% der Tiere verloren binnen 3 Monaten
an Körpergewicht.



* Nach Abschluss eines 3-monatigen Gewichtsreduktionsprogramms.
** Vermindertes oder stabilisiertes Bettelverhalten (Häufigkeit).