Aus dem Department für biomedizinische Wissenschaften
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

(Departmentsprecher: O.Univ.Prof. Dr.med.vet.Tzt. Mathias Müller)

Fach: Tierzucht und Genetik

Zur Bedeutung von Fallberichten im Rahmen der genetischen Gesunderhaltung von Rassehundepopulationen am Beispiel eines Falles von immunmediierter Glomerulonephritis bei einem Schapendoes

DIPLOMARBEIT
zur Erlangung der Würde einer
MAGISTRA MEDICINAE VETERINARIAE
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

vorgelegt von
Cand. med. vet. Eva Vilits
Wien, im September 2009

1. Begutachter: A.Univ.Prof. Dr. Irene Sommerfeld-Stur

2. Begutachter: Ao.Univ.Prof. Dr.med.vet. Tzt. Herbert Weissenböck

DANKSAGUNGEN

meiner Mutter, für alles

Ao.Univ. Prof.Dr.med.vet.Tzt. Sommerfeld-Stur, für die beste aller Betreuungen

Ass.Prof.Dr.med.vet. Tzt. Schilcher, für die Fotos und die Unterstützung im Pathologie-Teil

Diese Arbeit widme ich meinem Großvater

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 5

2. Fallbeschreibung 6

a. Klinik 6

b. Blutanalyse 7

c. Harnanalyse 8

d. Westernblot 8

e. Pathomorphologische Untersuchungsergebnisse 8

3. Diskussion 14

a. Die Pathologie der immunmediierten Glomerulonephritis 15

b. Die Klinik 18

Symptome 18

Diagnose 19

Quantifizierung der Proteinurie 20

Mikroalbuminurie 21

c. Therapie 22

d. Prognose 22

e. Die Borreliose als möglicher Auslöser 23

f. Der genetisch-züchterische Aspekt 24

Krankheitswert 24

Abklärung der genetischen Grundlage 24

- Allgemeine Hinweise 24
- Die Rolle von Fallberichten 25
- Erfassung von Merkmalsträgern 26
- Abklärung der genetischen Belastung einer Population 27

g. Schlussfolgerungen 29

4. Zusammenfassung 30

5. Summary 31

6. Literaturverzeichnis 32

1. Einleitung

Genetisch bedingte Erkrankungen sind ein zunehmendes Problem in der modernen Hundezucht. So gut wie jede Rasse ist von einem oder mehreren genetischen Defekten in mehr oder weniger großer Häufigkeit betroffen. Bei manchen Rassen sind Erbkrankheiten bereits so weit verbreitet, dass eine genetische Sanierung der Rasse praktisch gar nicht mehr möglich ist, da eine ausschließliche Zuchtverwendung gesunder Tiere die effektive Zuchtpopulation so weit reduzieren würde, dass die populationsgenetischen Voraussetzungen für das Überleben der Rasse nicht mehr gegeben sind.

Einer der Gründe für die zum Teil sehr hohe Prävalenz genetischer Erkrankungen in Hundepopulationen ist die Tatsache, dass Zuchtverbände sehr oft erst dann Maßnahmen zur Bekämpfung der Erkrankungen setzen, wenn diese eine merkbare Häufigkeit in der Rasse erreicht haben. Das liegt zu einem großen Teil daran, dass mit Informationen über Erkrankungen von Seiten der Züchter und Besitzer betroffener Hunde sehr restriktiv umgegangen wird. Speziell Erkrankungen, die in der Rasse bisher noch nicht bekannt oder beschrieben sind, werden gerne verschwiegen, oft auch, weil von den populationsgenetisch und veterinärmedizinisch nicht geschulten Züchtern bzw. Besitzern die Bedeutung der Erkrankung für die Rassehundepopulation aber auch die des Einzelhundes für die Zucht nicht richtig eingeschätzt wird. Das liegt unter anderem daran dass zu wenig valide Informationen über genetische Grundlagen bzw. über das Auftreten spezieller Krankheiten in bestimmten Rassen in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar sind.

Auf der anderen Seite sind sowohl Hundezüchter und –besitzer als auch Tierärzte mit einer zum Teil unüberschaubaren Fülle an Informationen konfrontiert, deren richtige Einschätzung und Nutzung aus zeitlichen und/oder sachlichen Gründen oft mit Schwierigkeiten verbunden sind. So finden sich Berichte über das Auftreten bestimmter Erkrankungen in Rassehundepopulationen oft in Internetforen oder anderen mehr oder weniger privaten Quellen, bei denen die Richtigkeit der Angaben nicht überprüfbar ist und die daher oft auch nicht stimmen. Insbesondere Berichte über diagnostisch nicht eindeutig abgeklärte Krankheitsfälle können im Sinne eines falsch positiven Befundes zu verzerrten Eindrücken über die gesundheitliche Situation einer Rasse oder Linie führen. Ein Mangel an Kommunikation untereinander – Tierärzte, Besitzer, Züchter, Zuchtverbände – trägt auch noch wesentlich zur Verschleierung bei.

Da zudem die meisten Erbkrankheiten einem rezessiven Erbgang folgen, können sich Defektgene daher oft lange Zeit unerkannt in Rassehundepopulationen verbreiten.

Die evidenzbasierte Veterinärmedizin (EBVM) liefert systematische Ansätze zu einem möglichst effizienten Erkenntnisgewinn aus Informationsquellen unterschiedlichster Art. Die so genannte Evidenzpyramide wertet verschiedene Informationsquellen nach der Bedeutung und Relevanz der aus ihnen gewonnenen Information. Dabei stehen an der Spitze dieser Pyramide, mit der höchsten Aussagekraft, Metastudien bzw. prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studien. An ihrer Basis finden sich Informationsquellen, wie Erfahrungsberichte und Meinungen von Kollegen, eigene Erfahrungen, Diskussionsergebnisse sowie Fallberichte (SCHWARZENBERGER et al., 2007).

Fallberichte sind in der epidemiologischen Methodik definiert als Studienform zur Erstbeschreibung von neuen Krankheiten oder Therapien bzw. zur Generierung von neuen Hypothesen (FLETCHER et al., 1999). Obwohl Fallberichte gerne als „unwissenschaftlich“ abgetan werden, stellen sie doch ein reguläres Studiendesign dar, das bei korrekter Durchführung und Umsetzung genau dem Zweck dienen kann der ihm definitionsgemäß zugeschrieben wird.

Dass Fallberichte zu diesem Zweck grundsätzlich gut geeignet sind zeigen zwei Beispiele aus der medizinischen bzw. veterinärmedizinischen Geschichte. So wurde in einem Fallbericht erstmalig über das Auftreten von Embryopathien nach der Einnahme von Thalidomid berichtet (JOKI u. VAANEN, 1962), als Fallbericht erfolgte auch die erste Publikation über das Auftreten von BSE beim Rind (WELLS et al., 1987).

Im Rahmen der züchterischen Bekämpfung von genetisch bedingten Erkrankungen in Rassehundepopulationen könnte entsprechend aufbereiteten Fallberichten eine ganz spezielle Funktion zukommen, indem dadurch die Lücke zwischen dem ersten Auftreten einer Erkrankung in einer Hunderasse und den ersten Bekämpfungsmaßnahmen verkleinert wird. Züchter und Zuchtverbände, sowie betreuende Tierärzte, könnten durch publizierte Fallberichte frühzeitig und in nachvollziehbarer Form auf ein aktuelles Gesundheitsproblem der Rasse aufmerksam gemacht werden. Effiziente züchterische Gegenmaßnahmen könnten somit noch rechtzeitig und ohne zu starke Beeinträchtigung der genetischen Varianz der betroffenen Rasse gesetzt werden.

Die Hypothese der vorliegenden Diplomarbeit ist, dass publizierte Fallberichte ein wichtiges Hilfsmittel bei der frühzeitigen Erkennung genetisch bedingter gesundheitlicher Probleme in Rassehundpopulationen sind. Dies soll am Beispiel einer immunmediierten Glomerulonephritis bei einer Schapendoeshündin gezeigt und diskutiert werden.

Dabei werden klinische und pathomorphologische Befunde präsentiert und anhand aktueller Literatur werden sowohl die genetischen Aspekte und mögliche andere Ursachen, als auch Ansätze zu Diagnosefindung, Therapie, Prognose und auch Prophylaxe besprochen. Weiters werden die züchterischen Implikationen und Möglichkeiten diskutiert sowie konkrete Empfehlungen an betroffene Züchter und Zuchtverbände formuliert.

2. Fallbeschreibung

a. Klinik

Im Juli 2006 wurde eine 3,5 Jahre alte Schapendoes Hündin vorstellig. Noch wenige Tage zuvor scheinbar völlig gesund, zeigte sie plötzlich wiederholtes Erbrechen über einige Tage. Rückblickend fiel der Patientenbesitzerin ein bereits länger andauerndes mäkeliges Fressverhalten ihrer Hündin auf, weiters zunehmend eingeschränkte Bewegungsunlust und Leistungsintoleranz in den letzten 3 – 4 Wochen. Dies wurde zuerst jedoch der aktuellen hohen Umgebungstemperatur zugesprochen bzw. wurde an ein mögliches, noch abzuklärendes Herzproblem gedacht. Die Hündin zeigte bereits seit längerem eine immer wieder auftretende Reizbarkeit, vor allem postprandial. Auch berichteten die Besitzer über eine auffallend schlechte Fellqualität der Hündin, die sich in einer Neigung zum Verfilzen der Haare trotz regelmäßiger Fellpflege zeigte.

Symptome wie Polydipsie und Polyurie waren von den Besitzern nicht beobachtet worden, allerdings wurde die Hündin mit anderen Hunden gemeinsam gehalten und hatte ständig freien Zugang zum Garten so dass eine Kontrolle über ihr Trink- und Ausscheidungsverhalten nicht gegeben war.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung hatte die Hündin geringgradig blutigen vaginalen Ausfluss, was einer beginnenden Läufigkeit zugeschrieben wurde.

Die klinische Untersuchung zeigte keinerlei Auffälligkeiten.

b. Blutanalyse

Ein Nieren - Basisprofil wurde erstellt, die Werte für Harnstoff, Kreatinin, Gesamtprotein, Phosphor, Kalium sind in Tabelle 1 dargestellt.

Weiters wurde als Einzelparameter die Retikulozytenzahl angefordert.

Harnstoff und Kreatinin zeigten sich um das 3-fache erhöht, das Gesamtprotein etwas erniedrigt.

Phosphor überschritt um ca. das 4-fache den Höchstwert der Referenzwerte, Kalium wies ebenfalls eine Erhöhung auf.

Die Retikulozytenzahl zeigte eine geringgradig regenerative Anämie.

Die Blutprobe wurde vom Labor als geringgradig hämolytisch eingestuft. Eine nicht genauer definierte Azotämie wurde vom Labor ebenfalls beschrieben.

Tabelle 1: Nieren – Basisprofil des Schapendoes

Parameter	Werte	Referenzwerte Labor	Referenzwerte*
Harnstoff	172 mg/dl	20 – 54 mg/dl	20 – 50 mg/dl
Kreatinin	4,1 mg/dl	- 1,2 mg/dl	0,4 – 1,2 mg/dl
Gesamtprotein	5,7 g/dl	6,0 – 7,5 g/dl	5,4 – 7,5 g/dl
Phosphor	6,1 mmol/l	0,9 – 1,6 mmol/l	0,7 – 1,6 mmol/l
Kalium	6,9 mmol/l	3,6 – 5,6 mmol/l	3,5 – 5,2 mmol/l

* *Kraft und Dürr, Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin (2005, Schattauer Verlag)*

Cholesterin war ebenfalls um ein Vielfaches erhöht.

Trotz gezielter intravenöser Infusion konnte Kreatinin im Blut nur marginal reduziert werde.

c. Harnanalyse

Der Harn wurde als hellgelb und geringgradig trüb beschrieben, das spezifische Gewicht lag bei 1.025, der pH bei 7,00. Im Teststreifen wurden Zucker, Eiweiß und Blut positiv nachgewiesen. Im Sediment wurden Erythrozyten, Leukozyten, Plattenepithelien und granulierte Zylinder gefunden.

Das Kreatinin im Harn ergab 61,8 mg/dl, das Gesamtprotein war mit 1204,00 mg/dl um ein vielfaches erhöht. Der Protein/Kreatinin-Quotient lag mit 19,48 ebenfalls um ein vielfaches über dem maximalen Referenzwert.

Die genauen Werte finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Harnanalyse

Parameter	Werte	Referenzwerte Labor	Referenzwerte*
spezifisches Gewicht	1.025	1.020 – 1.040	1.030 – 1.045
pH	7,00		5,5 – 7,0
Kreatinin	61,80 mg/dl		0,4 – 1,2 mg/dl
Eiweiß	1.204,00 mg/dl		6 – 53 mg/dl
Protein/Kreatinin-Quotient	19,48	‹ 0,50	bis 0,5

* *Kraft und Dürr, Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin (2005, Schattauer Verlag)*

Da als klinische Diagnose eine massive chronische Niereninsuffizienz gestellt wurde und die Prognose infaust war, entschloss man sich zur Euthanasie der Patientin. Zur genaueren Abklärung wurde die Hündin anschließend obduziert.

Ergänzend wurde eine serologische Untersuchung auf eine mögliche Borrelieninfektion durchgeführt. Die Hündin war im Rahmen der Grundimmunisierung gegen Borreliose geimpft worden, die letzte Boosterung erfolgte vier Monate vor ihrem Tod.

d. Westernblot

Ein Borreliose-Westernblot wurde durchgeführt. Hier zeigten sich positive Reaktionen bei den Banden p18, OspA, p39, VlsE und p100 (rekombinante Borrelien–Anitgene). Neben einer schwachen Immunreaktion auf eine Impfung war eine Feldinfektion so nachzuweisen, wobei die Banden p39 und hauptsächlich VlsE für eine frische Infektion stehen.

e. Pathomorphologische Untersuchungsergebnisse

Die nach der Obduktion und makroskopischen Beurteilung entnommenen Organproben wurden in 7% -iger, neutral gepufferter Formaldehydlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die etwa 4 µm dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin und Eosin (H.E.) gefärbt. Weiters wurde ein immunhistologischer Nachweis von IgG durchgeführt.

Die Hündin zeigte einen guten Nährzustand und eine gering- bis mittelgradige Anämie, sowie einen mittelgradigen Aszites (ca. 40ml im Abdomen).

Die linke Niere war 76g schwer und 8,2 x 5,4 x 3,5 cm groß (Abb. 1), die rechte wog 72g und war 8,5 x 5,0 x 3,2 cm groß (Abb. 2).

Beide Nieren erschienen etwas vergrößert und ödemisiert, die Oberflächen stellten sich glatt dar, in der Rinde waren keine Einziehungen feststellbar. Rinde und Mark waren gut abgrenzbar, der Nierenaufbau regelmäßig (Abb. 3). Hinweise auf das Vorhandensein einer Nierendysplasie konnten weder makroskopisch noch histologisch festgestellt werden.

Histologisch fand sich eine hochgradige chronische membrano-proliferative (mesangiokapilläre), teils sklerosierende Glomerulonephritis. Es wurden auch Synechien zwischen dem viszeralem und parietalem Epithel der Bowman´schen Kapsel beobachtet. Zahlreiche glomeruläre Kapillarschlingen waren ebenfalls verdickt (Abb. 4); Auch Hyalinisierung einzelner Glomerula war zu erkennen. Bei einigen zugrundegehenden Glomerula war die Bowman´sche Kapsel massiv verbreitert. (Abb. 5).

Zusätzlich fand sich eine gering- bis mittelgradige diffuse multifokale interstitielle Nephritis mit vorwiegend lympho-plasmazellulären, teils auch histiozytären Infiltraten (Abb. 6). An einigen Stellen kam es zu Fibrosierung und zu geringgradigen Verkalkungen im Interstitium.

Diese festgestellten Nierenveränderungen ließen an eine Immunkomplex – Glomerulonephritis denken. Dieser Verdacht wurde durch den immunhisto-chemischen Nacheis von IgG in den Glomerula erhärtet (Abb. 7).

Weiters wurden noch folgende Befunde erhoben:

Die Harnblase war makroskopisch und histologisch unauffällig. Im Magen fand sich blutig-grauer, teils schleimiger Inhalt. Die Magenschleimhaut wies ausgedehnte schwarzrote Verfärbungen infolge massiver urämischer Gastritis auf (Abb. 8).

Die Magenwand war sulzig ödemisiert und hämorrhagisch infiltriert. Histologisch zeigte sich eine fibrinoide Nekrose der Kapillaren mit Perivaskulitis, sowie eine ausgeprägte Diapedese von Erythrozyten, Fibrin und Ödemflüssigkeit, stellenweise auch kleine Verkalkungsherde im Bereich der zu Grunde gehenden Gefäßwände.

Im Dünndarm ließ sich eine geringgradige Infiltration der Propria mit Plasma- und Rundzellen nachweisen. Einen Hinweis auf eine „Protein-losing Enteropathie“ gab es nicht. Es wurde außerdem ein geringgradig hyperämischer Milztumor und mittelgradige Hämosiderose in diesem Organ gefunden. Im makroskopisch unauffälligen Pankreas fand sich histologisch eine geringgradige fokale rundzellige Infiltration im Interstitium.

Die Leber war mittelgradig subakut gestaut und die Sinusoide erweitert. Weiters konnte eine geringgradige Verfettung der Itozellen und diskrete multifokale Ansammlungen von Siderophagen festgestellt werden. Im Bereich der Glisson´schen Dreiecke fand sich eine diskrete lymphozytäre portale Hepatitis. Die Lunge war bis auf eine Stauungshyperämie und ein mittelgradiges alveoläres Ödem und Emphysem unauffällig (Abb. 9).

Das Herz zeigte eine mittelgradige Rechtsherzdilatation und eine mittelgradige exzentrische Linksherzhypertrophie mit verdickten Papillarmuskeln (Abb. 10).

Die linke Parathyroidea war geringgradig hyperplastisch, die Pleura ohne Besonderheiten, der Uterus ca. bleistiftdick. Histologisch waren die Ovarien und der Uterus unauffällig. Im Knochenmark war gesteigerte Erythropoese nachweisbar.

Als Diagnose wurde die Pathomorphologie einer chronischen Niereninsuffizienz aufgrund einer Immunkomplex-Glomerulonephritis mit konsekutiver Urämie gestellt.

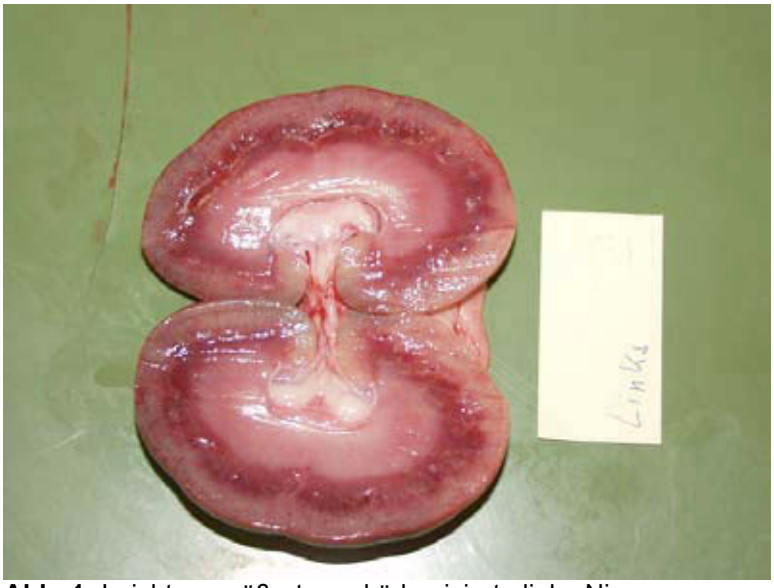


Abb. 1: Leicht vergrößerte und ödemisierte linke Niere

Abb. 2: Leicht vergrößerte und ödemisierte rechte Niere

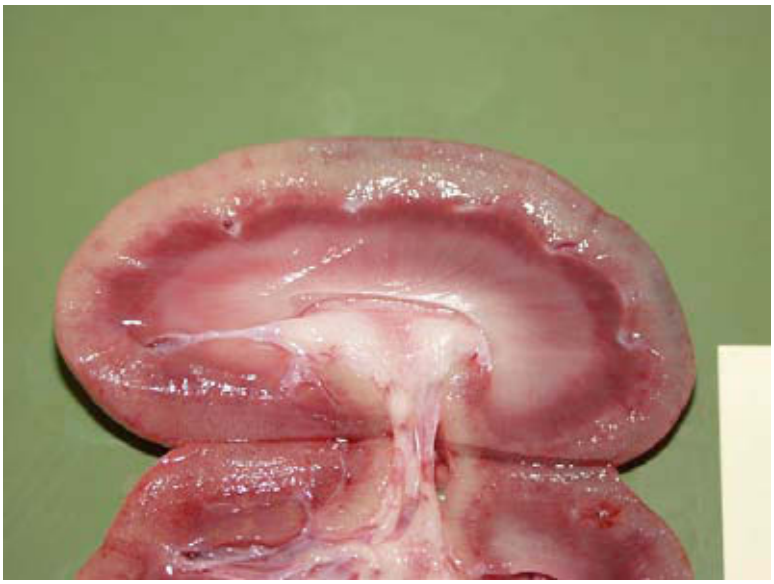


Abb. 3: An der Schnittfläche regelmäßiger Aufbau und deutliche Rindenmarkgrenze (rechte Niere)

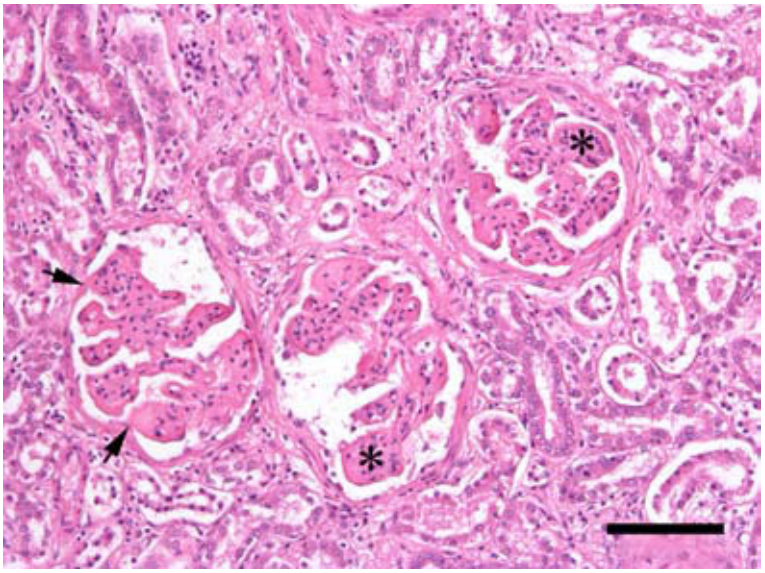


Abb. 4: Niere, membranoproliferative (mesangiokapilläre) Glomerulonephritis mit verdickten Kapillarschlingen (Sterne) und Synechien (Pfeile) zwischen dem viszeralen und parietalen Epithel der verdickten Bowman´schen Kapsel
(Mikrophoto; H.E., Balken = 100 µm)

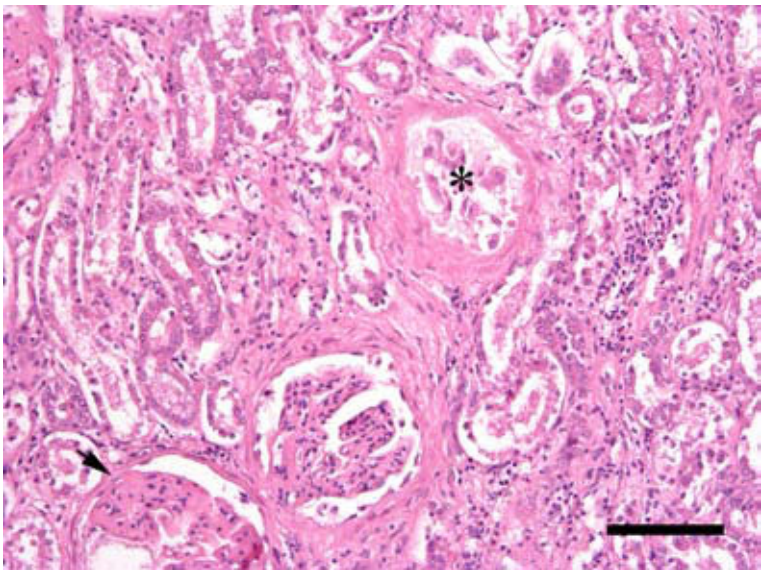


Abb. 5: Niere, zugrunde gehendes Glomerulum mit verdickter Bowman´scher Kapsel (Stern) und Synechie (Pfeil)
(Mikrophoto; H.E., Balken = 100µm)

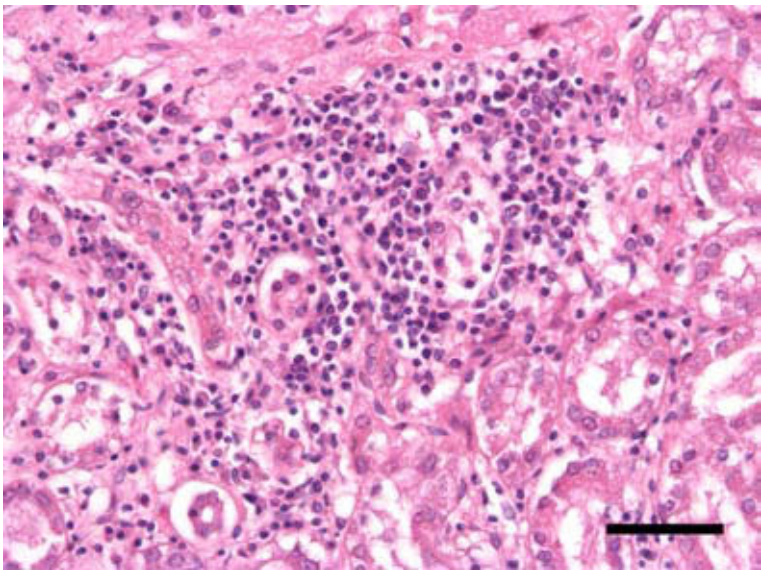


Abb. 6: Niere, fokale lympho-plasmazelluläre, teils histiozytäre Infiltrate im Interstitium (Mikrophoto; H.E., Balken = 50µm)

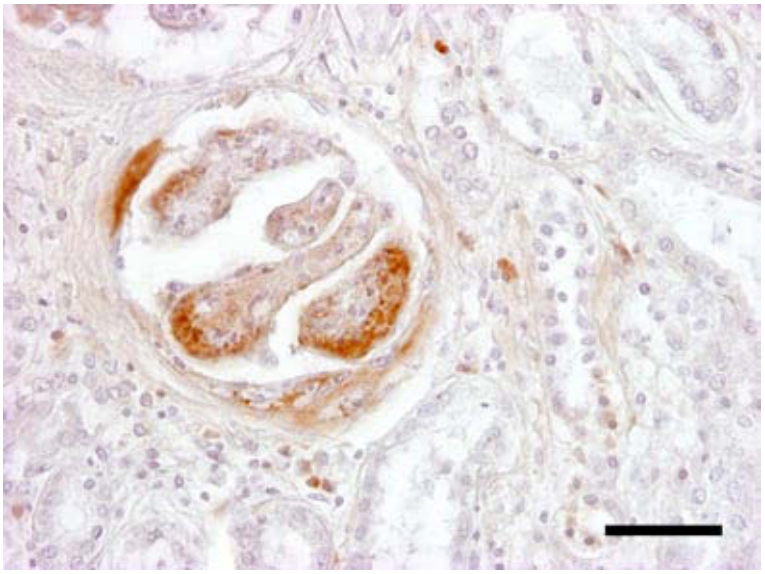


Abb. 7: Niere, immunhistologischer Nachweis von IgG (braun) im Glomerulum (Mikrophoto; Balken = 50µm)

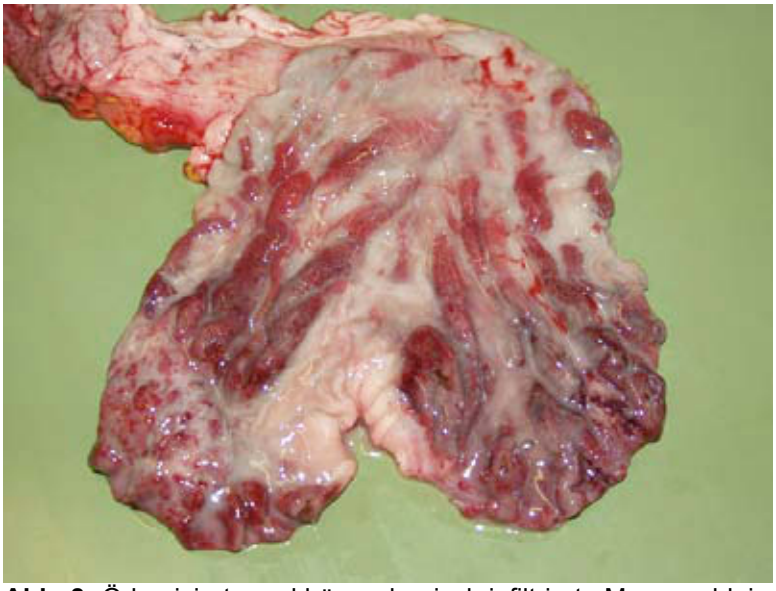


Abb. 8: Ödemisierte und hämorrhagisch infiltrierte Magenschleimhaut

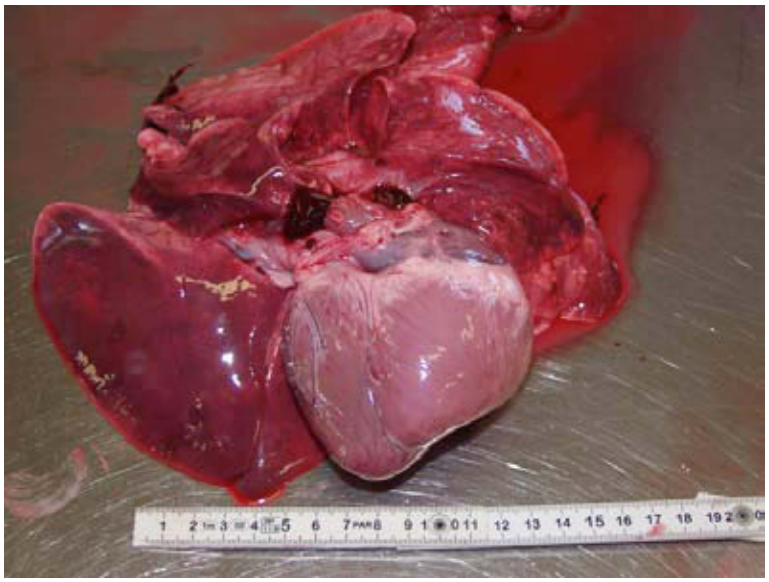


Abb. 9: Stauungshyperämie der Lunge und Ausweitung der rechten Herzkammer

Abb. 6: Exzentrische Linksherzhypertrophie mit verdickten Papillarmuskel und Rechtsherzdilatation

3. Diskussion

Genetisch bedingte Nierenerkrankungen werden in einer Reihe von Hunderassen beschrieben wie z.B. Berner Sennenhund (MINKUS, 1994), Soft Coated Wheaten (LITTMANN, 2000), English Cocker Spaniel (LEES, 1998), Bull Terrier (HOOD, 1995), Dalmatiner (HOOD, 2002), Pembroke Welsh Corgi (MCKAY, 2004), Bullmastiff (CASAL, 2004), Shih Tzu (VANEEVEL, 2002).

Die vererbten Nierenerkrankungen teilt NIEMAND et al. (2004) wie folgt ein:

1. Entwicklungsstörungen: einseitige Nierenagenesie, Nierenverdopplung, Nierendysplasien, polyzystische Erkrankungen (oft Leber mitbetroffen)
2. Glomerulopathien
3. Tubuläre Erkrankungen: Fanconi-ähnliches Syndrom, renale Glukosurie, Zystinurie
4. Vererbte Nierentumoren: Nephroblastom, Zystadenokarzinom

Nierendysplasien zeigen üblicherweise ein niedrigeres Manifestationsalter da praktisch von Geburt an eine mehr oder weniger eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt. Einige manifestieren sich bereits im 1. – 2. Lebensjahr, die meisten jedoch erst später (5. – 6. Lebensjahr), sie sind klinisch schwer bis gar nicht von erworbenen Nephropathien zu unterscheiden.

Erworbene Nephropathien, wie z.B. die immunmediierte Glomerulonephropathie können ein sehr unterschiedliches Manifestationsalter zeigen, das u.a. auch vom Zeitpunkt des Kontaktes des betroffenen Tieres mit dem auslösenden Agens abhängt.

Nephropathien können mit anderen Organerkrankungen kombiniert auftreten (Skelettanomalien – Osteodystrophia fibrosa, Gewebsverkalkungen uvm) (NIEMAND et al., 2004) .

Allen Nierenerkrankungen gemeinsam ist, dass die Symptomatik anfangs sehr unspezifisch und oft wenig auffallend ist. Frühstadien der Erkrankung werden daher leicht übersehen. Dies ist speziell im züchterischen Kontext als problematisch anzusehen, da damit die Gefahr besteht, dass unerkannte Merkmalsträger in der Zucht eingesetzt werden.

Auch in unserem Fall gab es im Vorfeld weder klinisch noch labordiagnostisch einen Hinweis auf eine beginnende Niereninsuffizienz. Eine Blutuntersuchung aus dem Jahre 2004 zeigte keinerlei Auffälligkeiten.

Allerdings kann bei einer Glomerulopathie eine Proteinurie bereits mehrere Jahre unbemerkt bestehen, bevor klinische Symptome auftreten (NIEMAND et al., 2004).

Die im gegenständlichen Fall diagnostizierte immunmediierte Glomerulonephritis wird bei Rassen wie dem Berner Sennenhund (MINKUS, 1994) und dem Soft Coated Wheaten Terrier (LITTMANN, 2000) beschrieben. Für den Schapendoes fand sich zum Zeitpunkt dieser Diplomarbeit kein Literaturhinweis auf das Auftreten immunmediierter Glomerulonephritiden in der Rasse.

a. Die Pathologie der immunmediierten Glomerulonephritis

Die Glomerulonephritis (GN) ist die häufigste Form einer Glomerulonephropathie, verursacht durch Ablagerungen von Immunkomplexen an den Kapillarwänden der Glomeruli.

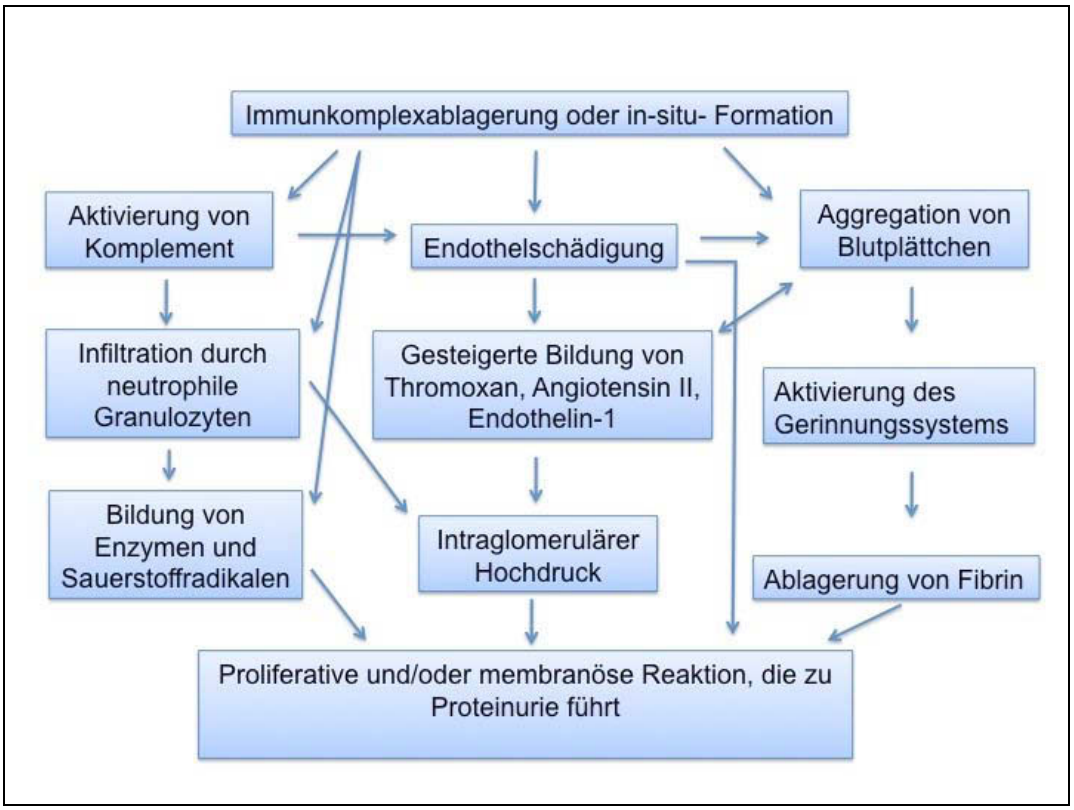
In einer Studie zur Immunkomplex-Glomerulonephritis wurden 100 Hunde unterschiedlichster Herkunft und Anamnese einer Autopsie unterzogen. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren konnten bei 47% der Hunde IgA in den Glomeruli nachgewiesen werden, oft begleitet von IgM, IgG und C3 (Komplement).

Eine Geschlechts- oder Rassedisposition zeigte sich nicht (MIYAUCHI Y. et al, 1992).

Die Ablagerungen von Immunkomplexen können auf verschiedene Arten passieren, was darauf hinweisen könnte, dass die Ursachen für eine immunmediierte Glomerulonephritis unterschiedlich sind.

Der grundlegende Mechanismus jedoch basiert darauf, dass Glomeruli eine zentrale Rolle bei der Entfernung von Makromolekülen (Immunkomplexen) aus dem Blutkreislauf spielen. Halten sich Antigene und Antikörper annähernd die Waage bzw. gibt es nur geringgradigen Antigenüberschuss, so können lösliche Antigen-Antikörper-Komplexe in den Glomerula abgefangen oder abgelagert werden. Wenn dagegen die Antikörper deutlich überwiegen, sind die entstehenden Immunkomplexe zu groß und nicht löslich. Grundsätzlich unterscheidet man 2 Arten von Immunkomplex-Glomerulonephritis. Einerseits die durch lösliche zirkulierende Immunkomplexe, die in den Glomerula abgefangen werden und eine Entzündungsreaktion auslösen und somit Schäden am Glomerulum verursachen. Andererseits durch die Bindung von Autoantikörpern gegen glomeruläre Antigene, ebenfalls im Glomerulum (NELSON et al, 2006).

Die Kaskade dieses pathologischen Ablaufs beginnt mit der Rekrutierung von Entzündungszellen, dann der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Enzymen, dadurch der Zerstörung der Basalmembran der Glomeruli und somit Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit des Nephrons. Der Prozess geht auf andere Nephrone über und setzt die Kaskade dort weiter fort (MCGAVIN U. ZACHARY; 2009).



Tafel 1: Reaktion der Glomerula auf Immunkomplexe; NELSON et al, 2006

Sich diese Abläufe bewusst zu machen ist unabdinglich für die noch später besprochenen Therapieansätze.

Die einzig sichere Nachweismethode einer immunmediierten Glomerulonephritis erfolgt über eine Nierenbiopsie und den Nachweis von Immunglobulinen (Ig) und Komplement (C3) in den Glomeruli. Eine Immunkomplex-Glomerulonephritis kommt häufig im Rahmen persistierender Infektionen oder bei Erkrankungen vor, die durch langandauernde Antigenpräsenz im Blut charakterisiert sind, die die Entstehung von löslichen Immunkomplexen fördert (MCGAVIN u. ZACHARY; 2009).

In unserem Fall wurde im Borreliose-Westernblot sowohl ein Impftiter, als auch eine frische Feldinfektion eindeutig nachgewiesen. Die für Borreliose typischen Symptome wie Gelenksschmerz und Fieber zeigte die Hündin nicht, weshalb auch nicht antibiotisch behandelt worden war. Somit könnte die längere Antigenpräsenz der Borrelien ein möglicher Auslöser für eine Immunkomplexbildung gewesen sein. DAMBACH et al. (1997) wiesen in einer Untersuchung von 49 Biopsien bei 43 eine Glomerulonephritis nach, alle Hunde kamen aus einem Endemie-Gebiet, serologisch waren 18 Hunde positiv. Das Manifestationsalter lag bei 5,6 ± 2,6 Jahren (DAMBACH et al, 1997). Unsere Hündin zeigte erste Symptome im Alter von 3,5 Jahren.

Auch eine Rasseprädisposition für eine Infektion mit Borrelia burgdorferi wird als möglicher Auslöser einer Glomerulonephritis diskutiert, wie z.B. beim Berner Sennenhund (GERBER et al, 2007).

Grundsätzlich können Glomerulopathien infektiösen, neoplastischen, entzündlichen oder anderen Ursprungs sein (GRAUER, 2005).

Beispiele dazu finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Krankheiten, die mit einer Glomerulonephritis verbunden sein können

Infektiös	Entzündlich	Andere
Canines Adenovirus 1	Pankreatitis	Idiopathisch
Bakterielle Endokarditis	Systemischer Lupus erythemadodes (SLE)	nicht immunmediiert *
Pyometra	Prostatitis	hereditär
chronisch bakterielle Infektionen (Gingivitis, Pyodermien)	andere immunmediierte Erkrankungen	Hyperadrenokortizismus und hochdosierte Cortisontherapie über längere Zeit *
Septikämien	Colitis ulcerosa (IBD)	Diabetes mellitus *
Borreliose	Hepatitis	
Leishmaniose		
Ehrlichiose		** unsicher oder fraglich*
Dirofilariose		

modifiziert nach Grauer, 2005

Die Zerstörung der Glomeruli und das anhaltende Entzündungsgeschehen beschädigen in weiterer Folge auch die Tubuli. Durch alle diese Schadstellen (leakages) können nun große Moleküle wie Proteine austreten, was zu einem der Kardinalsymptome der Glomerulonephritis – der Proteinurie – führt.

Diese mitunter schweren Verluste von Proteinen über den Harn führen in weiterer Folge zu einer Hypoproteinämie und Hypalbuminämie und somit zu einem erniedrigten onkotischen Zug und Verlust von Antithrombin III. Diese Folgen werden unter dem Begriff des *„nephrotischen Syndroms“* zusammengefasst. Unter anderem ist der erniedrigte onkotische Zug auch für generalisierte Ödeme, Aszites und Ergüsse in die Brusthöhle verantwortlich. Die Leber versucht durch vermehrte Synthese den Proteinverlust auszugleichen, was in weiterer Folge zu einer Hypercholesterinämie führen kann (MCGAVIN u. ZACHARY; 2009). Mittels Ultraschall wurde auch im beschriebenen Fall Aszites diagnostiziert, eine Hypercholesterinämie konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

b. Die Klinik

Das Endergebnis einer fortgeschrittenen immunmediierten Glomerulonephritis ist der komplette Verlust der glomerulären und tubulären Funktion. Erst bei einem Verlust von 75% oder mehr zeigen die betroffenen Hunde die für ein chronisches Nierenversagen typischen klinischen Symptome (DAY et al, 2008).

Symptome

Anfänglich, bei nur gering- bis mittelgradigem Proteinverlust über den Urin, sind die klinischen Symptome meist unspezifisch, was eine Früherkennung einer Glomerulonephritis fast unmöglich macht. Manchmal können Gewichtsverlust und Lethargie beobachtet werden. Auch im gegenständlichen Fall war die Symptomatik lange Zeit kaum erkennbar. Die aufgetretenen Symptome, wie Leistungsintoleranz und Lethargie, wurden von den Besitzern erst im Nachhinein der Nierenerkrankung zugeordnet. Sind die Proteinverluste gravierender, kommt es zu Ödembildungen und Körperhöhlenergüssen, dem „nephrotischen Syndrom“ (Serum-Albuminkonzentration unter 1,5 – 1,0 g/dl). Sind bereits drei Viertel der Nephrone funktionslos, kommt es zu den für Nierenversagen charakteristischen Symptomen wie Azotämie, Polydipsie, Polyurie, Anorexie, Nausea und Vomitus (NELSON et al, 2006). Im beschriebenen Fall war es erst das wiederholt beobachtete Erbrechen, das die Besitzer zu einer Vorstellung des Hundes beim Tierarzt veranlasst hat. Polydipsie und Polyurie wurden in diesem Fall nicht beobachtet, was aber wohl in erster Linie mit der Haltungsform (Mehrhundehaushalt, freier Zugang zum Garten) und nicht mit dem Fehlen dieser Symptome zu tun hatte. Bei besserer Kontrolle des Trink- und Ausscheideverhaltens könnten diese Symptome zu einer früheren Diagnose geführt haben. Polyurie und Polydipsie zeigen sich jedoch nicht immer.

Gelegentlich kommen die Patientenbesitzer wegen der zugrunde liegenden infektiösen, entzündlichen oder neoplastischen Erkrankung mit ihrem Hund zum Tierarzt, nicht wegen der eigentlichen Nierenproblematik (GRAUER, 2005).

Das von den Besitzern beobachtete wiederholte Erbrechen aber auch die über längere Zeit beobachtete postprandiale Reizbarkeit der Hündin könnte mit der im Obduktionsbefund beschriebenen hämorrhagischen Gastritis erklärt werden.

Weitere wichtige Komplikationen neben dem nephrotischen Syndrom und dem Nierenversagen sind Bluthochdruck und pulmonäre Thromboembolien.

Der Bluthochdruck wird einerseits der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und verminderter Produktion der in der Niere erzeugten

Vasodilatatoren, andererseits auch der gesteigerten Empfänglichkeit der Vasopressoren zugeschrieben. Die Hypoproteinämie und leichte Thrombozytose führt zu einer Hypersensitivität der Thrombozyten, die nun Aggregate bilden. Da diese am ehesten in die Pulmonalgefässe abwandern, kann es dort zu Embolien kommen. Röntgendiagnostisch sind sie meist jedoch nicht zu erfassen. Die Hunde sind dann hypoxisch und zeigen Dyspnoe (GRAUER, 2005).

Die Pathophysiologie des chronischen Nierenversagens besteht einerseits aus dem organspezifischen Teil, andererseits aus dem systemischen. Organspezifisch sind der Verlust der Nephrone und die verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Dies führt zu einer erhöhten Konzentration von Substanzen im Plasma, die normalerweise über die Nieren ausgeschieden werden, wie z.B. Aminosäuren, Ammoniak, Harnsäure, Harnstoff Kreatinin, Phosphate usw.. Die Folge der Akkumulation dieser Substanzen wird auch als urämisches Syndrom bezeichnet und beinhaltet unter anderem Imbalancen des Wasser- und Salzhaushaltes, Anämie, Gastrointestinale Störungen, metabolische Azidose und weitere (NELSON et al, 2006). In einer Studie an Hunden mit Nierenversagen zeigte sich, dass 60% davon gastrointestinale Symptome mit Erbrechen, Durchfall und auch Gastrointestinalen Blutungen aufwiesen (PETERS et al, 2005).

Auch die beschriebene Patientin wurde klinisch wegen Vomitus vorstellig und im Pathologiebefund wurde eine hämorrhagische Gastritis dokumentiert.

Ein weiterer Nebenbefund einer chronischen Niereninsuffizienz, sind die, durch die systemische Hypertension hervorgerufenen Herzveränderungen. Erhöhter systemischer, arterieller Druck und vaskulärer Widerstand lassen die Nachlast des Herzens ansteigen und führen so zu einer linksventrikulären Hypertrophie.

Bei der Patientin wurde ebenfalls eine Linksherzhypertrophie festgestellt, klinisch könnte dafür die von den Besitzern beobachtete Leistungsintoleranz ebenfalls ein Hinweis gewesen sein.

Diagnose

Die Laborbefunde zeigen bei einer Glomerulonephritis im fortgeschrittenen Falle meist eine starke Proteinurie, mit einem Harn-Protein/Kreatinin – Verhältnis (UP/C) von über 2. Bei der morphologischen Harnuntersuchung sind keinerlei Sedimente zu finden (eventuell aber hyaline Zylinder) und die Zellzahlen sind nicht erhöht. Erythrozyten im Harn sind nicht typisch, die im beschriebenen Fall gefundenen Blutbeimengungen im Urin könnten einer beginnenden Läufigkeit zum Zeitpunkt der Diagnose zugeschrieben werden, laut Pathobefund gab es aber keinen Hinweis auf läufigkeitsbedingte Veränderungen...

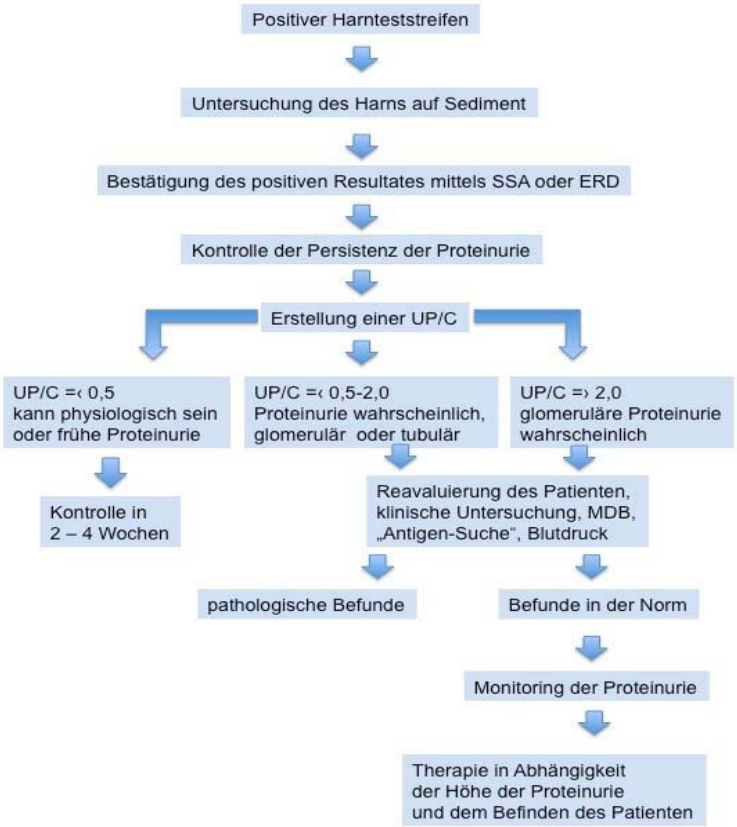
Das spezifische Gewicht liegt im fortgeschrittenen Stadium unter 1025. Im Differentialblutbild zeigt sich eventuell eine leichte Thrombozytose, ansonsten meist kaum Veränderungen. Sichtbar könnten jedoch die Parameter der zugrunde liegenden Erkrankung werden. Die Blutchemie zeigt oft eine Hypoalbuminämie, erniedrigtes Totalprotein und eine Hypercholesterinämie.

Harnstoff, Kreatinin und Phosphor bleiben lange Zeit normal oder sind nur leicht erhöht (NIEMAND, 2004).

Die definitive Diagnose kann nur durch eine histopathologische Untersuchung einer Nierenbiopsie erbracht werden (NELSON et al., 2006).

Mikroalbuminurie (Albuminkonzentration zwischen 1,0 – 30 mg/dl) gilt beim Menschen als sicheres Vorzeichen für eine nachfolgende Nierenerkrankung mit systemischem Blutdruck und Diabetes mellitus. Wie ja bereits im klinischen Teil berichtet zeigte die Schapendoeshündin ebenfalls ein erniedrigtes Totalprotein und eine Hypercholesterinämie, Harnstoff, Kreatinin, Phosphor und Totalprotein waren um ein vielfaches erhöht, was als Zeichen einer massiven Nierenschädigung zu interpretieren ist.

Eine gute Hilfestellung bei der Diagnosefindung bietet folgender Algorithmus von GRAUER (2005):



Tafel 2: Diagnoseweg für Proteinurie.

SSA – Sulfosalicylsäure, ERD – Heska´s Early Renal Damage (Überprüfung der Mikroalbuminurie), MDB – Minimum Data Base

<u>Quantifizierung der Proteinurie</u>

Ein Kennzeichen für glomeruläre Proteinurie ist ihre Persistenz. Laut einer Festlegung des *American College of Veterinary Internal Medicine* spricht man von persistierend, wenn 3 Urinproben jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen positiv getestet wurden (GRAUER, 2005).

Vorübergehende erhöhte Proteinmengen im Harn können bei starker körperlicher Belastung, im Östrus und auch in den ersten Lebenstagen auftreten (KRAFT et al., 2005).

Am Proteingehalt im Urin lässt sich das Ausmaß und die Progression der Nierenschädigung feststellen. Eine 24-Stunden-Urin-Messung und Bestimmung des

Proteins in mg/kg/24h war lange Zeit die anerkannteste Methode zur Proteinquantifizierung, um auch den Faktor des Urinvolumens mit einzubeziehen. Da dies aber in der Praxis schwierig und kostenintensiv in der Umsetzung ist, hat sich eine andere Methode durchgesetzt – der Urin-Protein/Kreatinin – Quotient (UP/C). Da Kreatinin weder nennenswert sezerniert noch rückresorbiert wird, ist es ein gutes Maß für das Harnvolumen. Der Quotient gibt somit einen genauen Wert über die in 24 Stunden ausgeschiedene Proteinmenge Auskunft. Die physiologische Proteinausscheidung im Urin ist weniger als 10 – 20 mg/kg/24h, das ergibt ein UP/C – Verhältnis von 0,5 – 1,0. Hämaturie kann aber beispielsweise die UP/C erhöhen, weshalb eine genauere Untersuchung des Harns stets notwendig ist. Eine Verlaufskontrolle der UP/C zumindest ale 24 Stunden wird empfohlen (NELSON et al., 2006).

Im beschriebenen Fall zeigte sich sowohl ein stark erhöhter Proteingehalt im Urin, als auch ein stark erhöhter Protein/Kreatininquotient.

Mikroalbuminurie

Von einer Mikroalbuminurie sprechen NELSON et al, 2006, ab einer Albuminkonzentration zwischen 1,0 – 30 mg/dl. Diese Konzentrationen sind zu niedrig um mittels Harnteststreifen erfasst werden zu können.

Die Sensitivität konventioneller Harnteststreifen liegt bei über 30 mg/dl, also ist eine korrekte Interpretation des Proteingehaltes im Harn hiermit nicht möglich (GRAUER, 2005).

Basierend auf kürzlich erschienenen Studien, scheint Mikroalbuminurie ein guter Indikator zur Früherkennung von Nephropathien, speziell Glomerulopathien, zu sein (GRAUER, 2005).

Seit kurzer Zeit ist ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) zur Bestimmung geringer Mengen Albumin im Urin (Mikroalbuminurie) komerziell erhältlich (E.R.D. – Healthscreen; Heska; http://www.heska.com/erd/pr_info.asp) (NELSON et al., 2006).

Die genannten klinischen und labortechnischen Diagnoseverfahren sind grundsätzlich geeignet, um im Einzelfall die Diagnose einer chronischen Glomerulonephropathie zu stellen. Um eine ursächliche Diagnose stellen zu können, die speziell im züchterischen Kontext zur genetischen Analyse sowie zur Empfehlung sinnvoller züchterischer Maßnahmen unumgänglich ist, genügen diese Diagnosemaßnahmen aber nicht.

So zeigt z.B. auch eine Frostschutzmittelvergiftung eine ganz ähnliche klinische Symptomatik wie die beschriebene immunmediierte Glomerulonephritis. Ethylenglykol wird hierbei rasch absorbiert und verursacht eingangs ZNS-Symptome, Ataxien, Polyurie, Polydispie und Magen-Darm-Symptomatiken. Es wird in der Leber verstoffwechselt, wobei diese Endprodukte, unter anderem Calciumoxalat, für die Epithelzellen der Nierentubuli zytotoxisch sind und es so zu Nierenversagen kommt (TILLEY et al, 2007).

Um im Einzelfall zwischen einer rein umweltbedingten und einer anderen Form einer Glomerulopathie differenzieren zu können, ist eine Biopsie bzw. eine postmortale pathohistologische Untersuchung unumgänglich.

c. Therapie

Ziel der Therapie sollte die Eliminierung der zugrunde liegenden Krankheit sein, denn eine andauernde Antigenpräsenz bedeutet auch eine weitere Schädigung der Glomerula und Tubuli. Leider ist dies nicht immer möglich. Eine symptomatische Behandlung sollte individuell an den gesundheitlichen Zustand des Patienten angepasst sein.

Es empfiehlt sich wie im Fall einer chronischen Niereninsuffizienz vorzugehen (NIEMAND et al., 2004).

Folgende Bereiche sollten therapeutisch abgedeckt werden:

1. Eliminierung der zugrunde liegenden Erkrankung: Proteinurie in Zusammenhang mit Beispiel Dirofilariose verbessert sich häufig oder verschwindet gänzlich nach erfolgreicher Therapie der Parasitose (GRAUER, 2005).
2. Entzündungshemmung: verantwortlich für den Entzündungsprozess sind Prostaglandine wie Thromboxan. Aspirin in niedriger Dosis (0,5mg/kg 2 mal täglich) wirkt dem entgegen und beugt gleichzeitig einer Thrombozytenaggregation vor (NIEMAND et al., 2004).
3. Immunsuppression: wird kontroversiell diskutiert, da Immunsuppressiva eine Phagozytenreduktion bewirken, die aber wiederum dafür verantwortlich sind, dass zirkulierende Immunkomplexe (CIC) eliminiert werden. Individuell können Erfolge bei Gabe von Azathioprin (2mg/kg 1 mal täglich oral), Cyclophosphamid oder Cyclosporin erzielt werden (DAY, 2008).
4. Unterstützende Behandlung: diätetische Maßnahmen (wenig, aber dafür hochwertiges Protein, Omega-3-Fettsäuren zuführen); ACE – Hemmer zur Senkung des Blutdrucks; Natrium-Reduktion, um Ödemen entgegenzuwirken; Käfigruhe; Furosemid (1-2mg/kg) nur wenn nötig, da dies auch die glomeruläre Filtrationsrate senkt; Plasmatransfusion (GRAUER, 2005). NIEMAND et al. (2004) empfiehlt weiters eine gute Vitaminversorgung (B-Komplex, Vitamin C), Phosphor bindende Mittel (Aluminiumhydroxid 30-90mg/kg/d) und Anabolika.

d. Prognose

Erfolgreiche Behandlungen werden als Einzelfälle beschrieben. Da die Proteinurie meist sehr spät erkannt wird, ist die Prognose für Glomerulonephritis ungewiss bis ungünstig. Abhängig vom Stadium kann die Kurzzeitprognose gut sein, da immer wieder kürzere oder längere Remissionen vorkommen. Die Langzeitprognose jedoch ist infaust (NIEMAND et al, 2004).

Aufgrund dieser prognostischen Situation haben sich die Besitzer im beschriebenen Fall zu einem Theapieverzicht und einer Euthanasie des Hundes entschlossen.

e. Die Borreliose als möglicher Auslöser

Oft vermuteter Auslöser einer immunmediierten Glomerulonephritis beim Hund ist Borreliose.

B. burgdorferi sensu lato sind helikal geformte, einzellige, gram-negative Spirochäten. Sie werden noch in weitere Untergruppen unterteilt. Borrelia burgdorferi sensu stricto als Auslöser der sogenannten Lyme-Borreliose beim Menschen, ist die wohl bekannteste. Die Übertragung erfolgt hauptsächlich durch Zeckenbiss, selten hämatogen, wobei alle Zeckenstadien dabei eine Rolle spielen (ROLLE et al., 2002).

Die DNA ist bereits sequenziert, sie besteht aus einem linearen Chromosom und 21 Plasmiden, die für „outer surface proteins – Osps“ codieren (Oberflächenproteine – Osp A, B und C). Die Bakterien binden im Körper an Glykosaminglykane, Thrombozyten, Endothelzellen und Kollagen – assoziierter extrazellulärer Matrix.

Die canine Borreliose präsentiert sich normalerweise mit akuter oder intermittierender Lahmheit und Schwellungen oder Schmerzen im Bereich der Gelenke (oft Carpus), Fieber, Anorexie und lokaler Lymphadenopathie. Das Blutbild ist meist unauffällig. Dasselbe klinische Bild kann jedoch auch bei immunmediierten Erkrankungen auftreten (LITTMANN, 2003).

Es wird vermutet, dass Borreliose eine mögliche Ursache für die „protein-losing nephropathy (PLN)“ beim Hund ist, aber derzeit gibt es noch keine Studien dazu und keinen Beweis (LITTMANN, 2003).

Das klinische Bild einer Nephropathie konnte bei keiner experimentellen Borreliose-Studie beobachtet werden.

Bei einer Feldinfektion mit postivem Borreliose-Nachweis, könnte es sich immer auch um eine gemischte Infektion handeln, die schließlich eine Nephropathie auslöst – Ehrlichia, Babesia, Bartonella spp oder bis dato unbekannte Erreger wären möglich. In einer Studie an Beagles konnten die Koch´schen Postulate nicht erfüllt werden.

LITTMANN, 2003 empfiehlt eine Impfung nicht, da der Schutz nur von kurzer Dauer ist, Borreliose gut therapierbar ist (Doxycyclin) und die durch die Impfung möglichen Nebenwirkungen immens sein können. Alle Impfstoffe beinhalten unter anderem auch oben besprochene Osps, die unter anderem anaphylaktische und immun-mediierte Reaktionen hervorrufen können. Im Falle von genetischer Prädisposition auf Borreliose Antigene mit einer Immunkomplex-Glomerulonephritis zu reagieren, wird angenommen, dass es durch eine Impfung zu Problemen kommen kann. Da all diese Gründe auch auf den Menschen zutreffen, wurde im Februar 2002 der einzig für den Human-Bereich verfügbare Impfstoff vom Markt genommen (genetische Prädisposition für Auto-immunerkrankungen) (LITTMANN, 2003).

DAMBACH et al. (1997), haben von 1987-1992 an 49 Hunden Biopsien/Autopsien durchgeführt und sind zu folgendem Ergebnis gekommen:

Bei 88% der Hunde konnte eine immunmediierte membranoproliferative Glomerulonephritis nachgewiesen werden, ebenso IgG, IgM und C3. Das durchschnittliche Alter erkrankter Hunde lag bei 5,6 +/- 2,6 Jahren. Der Nachweis von Spirochäten im Bereich der Nierenläsionen ist meist nicht möglich. Welche Rolle das Impfen spielt wurde nicht untersucht.

Bei dem beschriebenen Fall konnte einerseits eine frische Feldinfektion nachgewiesen werden, anderseits war der Hund mehrfach gegen Borreliose geimpft worden. Ob zwischen der Impfung bzw. der Feldinfektion und der diagnostizierten

immunmediierten Glomerulonephritis ein kausaler Zusammenhang vorliegt lässt sich nur vermuten. Eine Studie zum Zusammenhang zwischen Impfung und Erkrankung konnte leider nicht gefunden werden. LITTMANN (2003) halten dies zwar für möglich, Beweise fehlen jedoch.

f. Der genetisch-züchterische Aspekt

Krankheitswert

Auf Grund des Krankheitsverlaufes und der sehr ungünstigen Prognose ist die immunmediierte Glomerulonephritis als Erkrankung mit einem sehr hohen Krankheitswert einzustufen. Dieser Erkrankung sollte daher schon im Sinne des Tierschutzgesetzes (österreichisches Tierschutzgesetz 2008, §5, Absatz 2) züchterisch eine sehr hohe Priorität zugemessen werden. Somit steht einerseits eine Abklärung der genetischen Grundlage anderseits eine möglichst lückenlose und möglichst frühzeitige Erfassung von Merkmalsträgern im Vordergrund des Interesses.

Da bei immunmediierten Erkrankungen das Manifestationsalter unter anderem vom Zeitpunkt des Kontaktes des betroffenen Hundes mit dem auslösenden Agens abhängt, kann es im Einzelfall passieren, dass die Diagnose erst zu einem Zeitpunkt gestellt wird, zu dem der betreffende Hund bereits in der Zucht eingesetzt wurde. Umso wichtiger erscheint einerseits eine möglichst lückenlose Erfassung aller diagnostizierten Fälle, anderseits die Ausnützung von Methoden der Frühdiagnostik, die die Detektierung von Merkmalsträgern bereits zu einem Zeitpunkt ermöglicht zu dem der betreffende Hund noch klinisch unauffällig erscheint. Dies erscheint auch im Hinblick auf eine frühzeitige Therapie bzw. eine richtige Einschätzung der meistens unspezifischen Frühsymptome von Bedeutung.

Abklärung der genetischen Grundlage

Allgemeine Hinweise

Der Verdacht einer genetisch bedingten Erkrankung muss immer dann ausgesprochen werden, wenn junge verwandte Individuen davon betroffen sind und andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten (MINKUS et al, 1994).

Speziell das gehäufte Auftreten bestimmter Erkrankungen innerhalb von Rassen oder Familien sind als klare Indizien für eine genetische Grundlage der Erkrankung anzusehen. Weitere Hinweise auf eine genetische Ursache liegen vor wenn analoge Krankheitsbilder bei anderen Spezies bzw. bei anderen Rassen genetisch abgeklärt sind.

Insbesondere Analogien zwischen Menschen und Hunden spielen in der modernen Genetik eine große Rolle, da diese Analogien zur Erarbeitung von Gentests für humane Erkrankungen am Hund als Tiermodell eine zunehmende Rolle spielen. (OSTRANDER et al, 2000; GREER et al, 2006). Vor allem im Vergleich von Physiologie, klinischem Bild der Erkrankung und Ansprechen der Therapien ähneln sich Mensch und Hund sehr (OSTRANDER et al, 2000).

Die Bedeutung des Hundes in der humangenetischen Forschung ergibt sich daraus, dass das Hundegenom bekannt ist und eine Rassehundepopulation eine genetische Isolatpopulation darstellt. Die meisten der heutigen Hunderassen sind relativ jung und wurden erst in den letzten 300 Jahren entwickelt, viele aus nur einer sehr kleinen

Zahl von „Gründervätern und -müttern“ – z.B. beim Irischen Wolfshund nur 6 Hunde. Weiters haben in den letzten 100 Jahren Katastrophen wie die 2 Weltkriege usw. dazu geführt, dass die Zuchtpopulationen teilweise extrem verkleinert waren, sich also ein genetischer Flaschenhals gebildet hat. So glaubt man z.B. dass der Leonberger von nur 5 Hunden abstammt. Diese Situation hat damit zu einem sehr kleinen Genpool in vielen Rassen geführt (OSTRANDER et al, 2000).

Untersuchungen über genetische Assoziationen lassen sich daher bei Hunden besser durchführen als beim genetisch sehr heterogenen Menschen. Zudem sind Hunde als Spezies mit mehr als 450 verschiedenen erblichen Erkrankungen belastet, von denen etwa die Hälfte ähnliche klinische Symptome entwickeln wie der Mensch (TSAI K. et al., 2007). In England z.B. finden sich unter den 170 anerkannten Rassen nur 28, bei denen bisher keine Erbkrankheiten bekannt wurden (WACHTEL, 2000). Die genetische Abklärung von Erkrankungen beim Hund ist daher nicht nur in Hinblick auf die genetische Sanierung von Hundepopulationen interessant sondern auch in Hinblick auf genetische Studien beim Menschen.

Eine plausible Basis für die Annahme einer genetischen Grundlage einer immunmediierten Glomerulonephritis ergibt sich aus dem Vergleich mit verschiedenen Studien über Assoziationen zwischen Genen aus dem Bereich des Dog major histocompatibility complex (DMHC) und anderen Autoimmun- bzw. immunmediierten Erkrankungen bei verschiedenen Hunderassen, wie der immunmediierten hämolytischen Anämie (KENNEDY et al., 2006), der Analfurunkulose beim deutschen Schäferhund (KENNEDY et al., 2007), dem Diabetes mellitus (CATCHPOLE et al., 2008 und KENNEDY et al., 2006b) oder der Hypothyreose (KENNEDY et al., 2006a).

Histokompatibilitätsantigene sind Oberflächenmoleküle, die in 2 Hauptklassen eingeteilt werden (Klasse I auf allen Zellen im Körper; Klasse II auf Zellen des Immunsystems, können aber bei Entzündungen auch von anderen Zellen exprimiert werden). Sie werden auch zur „immunglobulin superfamily“ gezählt. Die Gene, die für die Histokompatilitäts-Antigene codieren häufen sich in einer bestimmten Chromosomenregion, dem „Major Histocompatibility Complex“ (MHC). Die MHCs von Hunden (dog leukocyte antigen – DLA) sind noch nicht komplett erforscht. Die mütterlichen und väterlichen Gensätze (Haplotyp) werden als Block ohne genetische Rekombination vererbt (DAY, 2008).

Die Rolle von Fallberichten

Einzelfallberichte sind in Hinblick auf die Abklärung einer genetischen Grundlage zunächst einmal ohne Beweiskraft, können aber in Kombination mit anderen Einzelfällen mit vergleichbarer Symptomatik innerhalb einer Rassepopulation oder einer Familie eine wesentliche Grundlage zur genetischen Erforschung der betreffenden Erkrankung liefern.

Ein ganz wichtiger Aspekt dabei ist eine genaue und valide Diagnose wobei im Idealfall bei Bedarf nicht nur eine klinische Diagnostik sondern, wie im beschriebenen Fall auch eine post mortem Diagnostik durchgeführt werden sollte. Das gilt insbesondere dann, wenn ein vergleichbares Krankheitsbild auch durch eine nicht genetische Ursache hervorgerufen werden kann. So hatte die Besitzerin des gegenständlichen Hundes Kenntnis von einer klinisch ganz ähnlich verlaufenden Glomerulopathie bei einem Schapendoes in vergleichbarem Alter, die vom behandelnden Tierarzt als Folge einer Frostschutzmittelvergiftung diagnostiziert

wurde, bezeichnenderweise mit der Argumentation dass beim Schapendoes bisher über rassetypische Nierenerkrankungen keine Informationen vorliegen. Während der Niederschrift dieser Arbeit wurde ein weiterer Fall einer Glomerulopathie bei einem dreijährigen Schapendoes bekannt, der aber ebenfalls ohne genauere diagnostische Abklärung euthanasiert wurde (SOMMERFELD-STUR, 2009). In beiden Fällen hätte eine Obduktion der betroffenen Hunde eine klare Diagnose ergeben können und hätte möglicherweise einen Beitrag zur genetischen Abklärung von Glomerulonephritiden in der Rasse leisten können. Anekdotisch wird auch aus Holland und Deutschland von Nierenerkrankungen bei jungen Schapendoes berichtet. Somit scheinen Nephropathien beim Schapendoes tatsächlich nicht so selten vorzukommen wie auf der Basis der fehlenden wissenschaftlichen Evidenz zu vermuten wäre (SOMMERFELD-STUR, 2009). Ohne entsprechend abgesicherte Diagnostik und Dokumentation tragen diese Informationen aber nicht zur genetischen Abklärung bei.

Bei Einzelfällen lässt sich allenfalls durch eine Pedigreeanalyse (WIESNER und WILLER, 1993) ein Hinweis auf eine genetische Grundlage einer Erkrankung finden. Treten ein oder mehrere Ahnen sowohl auf der mütterlichen als auch auf der väterlichen Seite des Pedigrees auf kann das als erster Hinweis darauf interpretiert werden, dass möglicherweise ein genetischer Defekt vorliegt. Im beschriebenen Fall fanden sich in der vierten Ahnengeneration zwei gemeinsame Ahnen.

Bei Vorliegen mehrerer diagnostizierter Fälle kann ebenfalls durch eine Pedigreeanalyse der Nachweis gemeinsamer Ahnen bei den Merkmalsträgern Hinweise auf die genetische Grundlage des Defektes liefern (PADGETT, 1998; WIESNER und WILLER, 1993).

So berichten LITTMANN M. et al. (2000) in einer retrospektiven Studie über 222 Soft Coated Wheaten Terrier mit immunmediierter Glomerulonephritis. Die Pedigree-Analyse zeigte, dass 188 Hunde tatsächlich einen gemeinsamen Vorfahren hatten. Die Autoren schließen darauf auf eine genetische Grundlage der Erkrankung genauere Angaben über den Erbgang ließen sich aus dieser Analyse allerdings keine ableiten.

Erfassung von Merkmalsträgern

Der Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen ist, wie ja auch im beschriebenen Fall zu sehen, schleichend und eine auffallende klinische Symptomatik bzw. auffallende Veränderungen von Blutparametern sind erst zu einem sehr späten Zeitpunkt im Krankheitsverlauf ersichtlich. Damit besteht die Gefahr, dass Merkmalsträger unerkannt in der Zucht eingesetzt werden und damit die krankheitsrelevanten Gene an die nächste Generation weitergeben. Besonders kritisch ist in diesem Zusammenhang der Zuchteinsatz von Rüden zu sehen, insbesondere dann, wenn diese wegen sonstiger besonders positiver Eigenschaften im Übermaß eingesetzt werden.

Glomerulonephropathien sind aber immer mit Verlusten von Proteinen über den Harn verbunden der oft schon lange vor dem ersten Auftreten erkennbarer klinischer Symptome nachweisbar ist (NIEMAND, 2004), weshalb sie auch als „protein-losing nephropathy (PLN)“ bezeichnet werden. Die damit verbundene Proteinurie, vor allem aber die Mikroalbuminurie ist damit aber auch eine diagnostische Möglichkeit im Rahmen der züchterischen Bekämpfung, da damit auch noch symptomlose Merkmalsträger erkannt und rechtzeitig aus der Zucht ausgeschlossen werden

können. Auch der Protein/Kreatinin Quotient ist eine weitere Möglichkeit zur frühzeitigen Erfassung von Merkmalsträgern. Eine Untersuchung des Urins auf Proteinurie bzw. Erhöhung des Protein/Kreatinin Quotienten kurz vor einem beabsichtigten Zuchteinsatz wäre somit jedenfalls eine effiziente Möglichkeit die züchterische Nutzung von noch symptomlosen Merkmalsträgern einer erblichen Nierenerkrankung in der Rasse Schapendoes zu verhindern. Jedoch sollte dabei unbedingt abgeklärt werden, ob es sich um eine prärenale, renale oder postrenale Proteinurie handelt, da deren Ursachen sehr unterschiedlich sein können. Eine prärenale Proteinurie könnte z.B. durch Fieber und Überanstrengung hervorgerufen, renale Proteinurien könnten durch z.B. Glomerulopathien oder tubuläre Dysfunktionen verursacht werden und postrenale schließlich könnten z.B. durch Entzündungen des Urogenitaltraktes verursacht werden (TILLEY, 2007).

Für renale Dysplasien ist für bestimmte Rassen seit kurzem ein Gentest verfügbar (WHITELEY, 2009). Bei Rassen, die von dieser Form der genetisch bedingten Nephropathie betroffen sind, ist damit einerseits die genetische Grundlage abgesichert, anderseits auch eine effiziente züchterische Bekämpfung möglich. Weitere Gentests sind beim English Cocker Spaniel für familiäre Nephopathie (OPTIGEN, 2009), beim Samoyeden für hereditäre Nephritis/Glomerulopathie (VETGEN, 2009) und beim Basenji für das Fanconi Syndrom (CANIGEN, 2009) mittlerweile verfügbar.

Abklärung der genetischen Belastung einer Population

Zu den hereditären Nephropathien zählen Nierenhypoplasie oder –dysplasie, Zystennieren und familiäre Nephropathien. Diese familiären Nierenerkrankungen finden sich unter anderem beim Berner Sennenhund, English Cocker Spaniel, Soft Coated Wheaten Terrier, Beagle, Golden Retriever, Bullmastiff, Samoyeden. (NELSON et al, 2006). MINKUS et al. (1994) teilen die erblichen Nierenerkrankungen ein in renale Dysplasien, juvenile renale Erkrankung (juvenile renal disease – JRD), Glomerulopathien und tubuläre Transport-Dysfunktionen.

DAMBACH et al. (1997) haben im Rahmen einer Untersuchung zur immunmediierten Glomerulonephritis erstmals von einer Rasse-Prädisposition gesprochen. Sie erkannten, dass sowohl Labrador als auch Golden Retriever um ein vielfaches häufiger an Glomerulonephritis erkrankten als andere Rassen. Ob dies allerdings der jagdlichen Nutzung und somit häufigeren Zeckenexposition zugeschrieben werden muss, konnte nicht geklärt werden zumal eine Assoziation zwischen immunmediierter Glomerulonephritis und Borreliose ja bis heute nicht eindeutig abgesichert werden konnte.

In einer Studie an 20 Berner Sennenhunden mit fortgeschrittener Proteinurie (381-2,377 mg/dl) und einem erhöhten Urin-Protein : Kreatinin Quotienten (4,1 – 30,1) wurde im Rahmen der Autopsie eine Immunkomplex-Glomerulonephritis festgestellt. Eine Pedigree-Analyse und das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung von 3,3 Jahren ließen sehr stark die Vermutung zu, dass es sich um eine hereditäre Erkrankung handelt die autosomal rezessiv vererbt wird. In den meisten Würfen war jeweils nur ein Hund betroffen, in den größeren manchmal auch zwei. Eine Geschlechtskopplung wurde ebenfalls in Erwägung gezogen. Bei 17 Hunden wurden hohe IgG-Titer gegen Borrelia burgdorferi gefunden was einen Casualzusammenhang zwischen einer Borreliose und einer immunmediierten Glomerulonephritis zumindest nicht ausschließt (MINKUS, 1994).

Um das Ausmaß der genetischen Belastung einer Population mit einer Erkrankung abschätzen zu können sind Untersuchungen an einer repräsentativen Stichprobe einer Population notwendig. Auch dabei kommt einer validen Diagnostik eine wichtige Bedeutung zu da nur gesicherte Fälle und ebenso gesicherte Nicht-Fälle eine Abschätzung der Krankheitsprävalenz zulassen. Im Idealfall erfolgt die Populationsdiagnose über ein standardisiertes Screeningverfahren (SOMMERFELD-STUR, 2007).

Beim Schapendoes gab es zum Zeitpunkt dieser Arbeit keine abgesicherten Berichte über das Auftreten von immunmediierten Glomerulonephritiden. Eine Literatursuche in Datenbanken wie PubMed, Scopus und Ovid mit dem Stichwort „Schapendoes" ergab keinen einzigen Treffer in Hinblick auf Nierenerkrankungen. Nichtsdestoweniger wird anekdotisch über das gelegentliche Auftreten von Nierenerkrankungen bei jungen Hunden dieser Rasse berichtet (SOMMERFELD-STUR, 2009). Um welche Form von Nierenerkrankungen es sich dabei handelt, ist nicht bekannt und daher sind diese Berichte für die Abklärung einer Rasseprädisposition ebenso wenig verwertbar wie für die Abklärung der Prävalenz in der Rasse.

Auf der Basis des beschriebenen Falles lässt sich somit nur die Hypothese aufstellen, dass in der Rasse Schapendoes eine Rasseprädisposition für genetisch bedingte immunmediierte Glomerulonephritis mit einer unbekannten Prävalenz und unbekanntem Erbgang vorliegt. Eine kausale Assoziation mit einer Borrelien-Infektion oder Impfung, wie von LITTMANN et al. (2003) als möglich angesehen wird, ist zwar im gegenständlichen Fall nicht auszuschließen, bleibt aber spekulativ.

Zur weiteren Abklärung der Hypothese einer Rasseprädisposition wäre folgende Vorgehensweise zu empfehlen:

- Information und Aufklärung von Besitzern und Züchtern von Schapendoes und Motivation zu einem offenen Umgang mit Informationen über das Auftreten von Nierenerkrankungen bei Hunden der Rasse. Offener Umgang mit Erkrankungen ist in der Hundezucht bisher noch eher die Ausnahme. Als Beispiel dafür, dass es aber möglich ist, sei der *„English Cocker Spaniel Club of America Inc."* (http://www.ecsca.org/healthed.html) genannt. Diese Rasse ist unter anderem auch von einer erblichen Nephropathie betroffen (LEES et al., 1998), für die inzwischen ein molekulargenetisches Nachweisverfahren verfügbar ist. Auf der Webpage des Zuchtverbandes finden sich Links für die jeweiligen Gentests und auch eine Liste aller getesteten Hunde. Weiters auch ein Aufruf Hunde untersuchen zu lassen im Hinblick auf die Gesunderhaltung der Rasse.
- Genaue Diagnose und Dokumentation aller auftretenden Nierenerkrankungen bei Hunden der Rasse Schapendoes. Hier scheint es auch besonders wichtig, dass Besitzer erkrankter Hunde vom Zuchtverband bzw. auch vom behandelnden Tierarzt zu einer Obduktion des Hundes motiviert werden um eine sichere Differenzierung von Nephropathien anderer Genese sicherzustellen. Alternativ könnte auch in Verdachtsfällen eine postmortale Biopsie der Niere mit anschließender pathohistologischer Untersuchung den gleichen Zweck erfüllen
- Pedigreeanalyse bei Merkmalsträgen zur Abklärung der genetischen Grundlage. In weiterer Folge wären Untersuchungen zur Abklärung der Heritabilität über Familienanalysen und im Idealfall die Entwicklung molekulargenetischer Nachweisverfahren erstrebenswert.

Da die Rasse Schapendoes eine kleine Population darstellt, in der sich durch genetische Drift und bei übermäßigem Zuchteinsatz einzelner Rüden vorhandene Defektgene recht schnell verbreiten können (WIESNER und WILLER, 1993), wären zusätzlich Vorsichtsmassnahmen in der Zucht angezeigt.

- Als Erstmaßnahme zur Vermeidung des Zuchteinsatzes von klinisch noch unauffälligen Merkmalsträgern wäre eine Harnuntersuchung auf Proteinurie bzw. erhöhten Protein/Kreatinin-Quotienten für Rüden und Hündinnen kurz vor jedem Zuchteinsatz zu empfehlen. Allenfalls wäre auch eine Untersuchung auf Mikroalbuminurie, die, wie bereits im klinischen Teil besprochen, ein zuverlässiger und früher Indikator für eine beginnende Glomerulonephritis ist, ebenfalls vor einem beabsichtigten Zuchteinsatz zu empfehlen.
- Als allgemeine Maßnahme zur Verhinderung von zu rascher Verbreitung von Defektgenen in der recht kleinen Population die Vermeidung des übermäßigen Einsatzes einzelner Deckrüden. Der deutsche Schapendoes-Verband hat in seiner Zuchtordnung diesen Aspekt bereits berücksichtigt, da Rüden im Normalfall nicht öfter als fünf Mal zur Zucht genutzt werden dürfen (ZUCHTORDNUNG DER INTERESSENGEMEINSCHAFT SCHAPENDOES E.V.2009).

g. Schlussfolgerungen

Die Arbeit zeigt, dass Fallberichte im Zusammenhang mit der frühzeitigen Detektierung genetisch bedingter Erkrankungen in Rassehundepopulationen eine wertvolle Informationsquelle darstellen können. Das gilt insbesondere auch dann wenn die Erkrankung selber beim Hund als Spezies bereits beschrieben bzw. bekannt ist.

Publizierte Berichte über das erstmalige Auftreten einer Erkrankung in einer Rassehundepopulation können rechtzeitige Informationen über das Vorliegen einer genetischen Belastung in dieser Population liefern und damit rechtzeitige züchterische Gegenmaßnahmen ermöglichen.

Voraussetzung für die Nutzbarkeit von Einzelfallberichten in diesem Kontext ist eine umfassende und valide Diagnostik wobei in vielen Fällen speziell einer post mortem Diagnostik eine wichtige Rolle zukommt. Im Fall einer immunmediierten Glomerulonephritis kann zumindest eine allenfalls auch post mortem gemachte Biopsie der Nieren und eine anschließende Pathohistologische Untersuchung jederzeit einfach durchgeführt werden. Dies ließe sich auch dem Patientenbesitzer leichter erklären als vielleicht eine Autopsie, da viele Hundebesitzer sich ja im Moment des Trauerns mit einer Autopsie nicht anfreunden können.

Somit erscheint es auch wichtig, dass der in der Kleintierpraxis tätige Tierarzt sich der besprochenen Problematik bewusst ist um in fraglichen Fällen dem Hundebesitzer die Möglichkeiten und die Bedeutung einer genaueren Diagnostik nahe bringen zu können.

Die Publikation von Fallberichten oder Fallserien von Erkrankungen bei Rassehunden in wissenschaftlichen Zeitschriften oder bei Kongressen ist somit insbesondere dann zu empfehlen wenn in der betreffenden Rasse bisher über die betreffende Erkrankung keine wissenschaftlich abgesicherte Evidenz vorliegt.

4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit diskutiert die Rolle, die publizierten Fallberichten im Rahmen der frühzeitigen Erkennung und Bekämpfung von genetisch bedingten Erkrankungen in Rassehundepopulationen zukommen kann, am Beispiel des Falles einer immunmediierten Glomerulonephritis bei einem Schapendoes. Zum Zeitpunkt der Niederschrift dieser Arbeit waren zwar anekdotische Berichte, aber keine wissenschaftliche Evidenz zum Auftreten dieser Erkrankung in der Rasse zu finden.

Eine 3,5 Jahre alte Schapendoes Hündin wurde wegen wiederholtem Vomitus seit mehreren Tagen vorstellig. Anhand stark veränderter nierenspezifischer Werte im Blut, wurde eine chronische Niereninsuffizienz im Endstadium diagnostiziert. Auf der Basis der infausten Prognose wurde die Hündin euthanasiert. Die anschließende Obduktion ergab als Grundlage der Niereninsuffizienz eine immunmediierte Glomerulonephritis. Weiters wurde mittels Westernblot ein Impftiter sowie ein Infektionstiter gegen Borrelia burgdorferi festgestellt.

Die Bedeutung eines publizierten Einzelfallberichtes über das erstmalige Auftreten einer möglicherweise genetisch bedingten Erkrankung in einer Hunderasse ergibt sich aus der Beobachtung, dass Hundezüchter bzw. Hundebesitzer Erkrankungen oft verschweigen oder unzureichend kommunizieren, sei es gezielt oder weil sie sich der züchterischen Problematik entweder nicht bewusst sind oder sie falsch einschätzen.

So kann es mitunter sehr lange dauern, bis nach dem ersten Auftreten einer Erkrankung in einer Rassehundepopulation erste züchterische Bekämpfungsmaßnahmen passieren. Dieser Weg mit dem Wissen um eine Erkrankung umzugehen, ist zum Teil für die große Häufigkeit genetisch bedingter Erkrankungen in vielen Hunderassen verantwortlich zu machen. Auf der Basis des beschriebenen Fallberichtes sowie im Vergleich mit anderen Hunderassen, bei denen erbliche Nephropathien bereits bekannt sind, wird die Hypothese aufgestellt, dass auch beim Schapendoes eine Rasseprädisposition für eine genetisch bedingte Nephropathie vorliegen könnte. Weitere Maßnahmen zur Abklärung dieser Hypothese werden empfohlen, wobei insbesondere auf die Notwendigkeit einer gesicherten und eindeutigen Diagnostik bei Verdachtsfällen hingewiesen wird. Bei nicht eindeutig geklärten Nierenerkrankungen wird eine Obduktion oder zumindest eine postmortale Biopsie empfohlen, um mögliche andere Ursachen, wie Frostschutzmittelvergiftung auszuschließen.

Als vorläufige züchterische Präventivmaßnahme im Rahmen der genetischen Gesunderhaltung dieser Rasse, wird ein Screening vor dem Zuchteinsatz dringend empfohlen. Eine Harnuntersuchung auf Mikroalbuminurie, Proteinurie und den Harn-Protein/Kreatinin Quotient scheint dafür gut geeignet.

Durch diesen Fallbericht sollen sowohl Tierärzte, als auch Züchter und Besitzer für das Auftreten und die züchterische Bedeutung erblicher Nephropathien beim Schapendoes vermehrt sensibilisiert werden.

Grundsätzlich sollte eine Publikation von Fallberichten in wissenschaftlichen Journalen immer dann ins Auge gefasst werden, wenn bei einem Rassehund eine Erkrankung diagnostiziert wird, für die in der betreffenden Rasse bisher noch keine wissenschaftliche Evidenz vorliegt.

Schlüsselwörter: Fallberichte, Rasseprädisposition, Immunmediierte Glomerulonephritis, Schapendoes

5. Summary

This paper is about the role and importance of published case reports concerning early detection and control of genetic diseases in populations of pure breed dogs at the example given of a Schapendoes bitch with immunmediated glomerulonephritis. Up to the time of working at this paper some anecdotal reports about nephropathies in Schapendoes were available but no scientific evidence.

The paper refers to the case of a 3.5 years old Schapendoes bitch which was presented because of vomiting for several days. The laboratory findings pointed to an end stage chronic renal disease. As the prognosis was poor, the dog was euthanized. The post-mortem examination revealed an immunmediated glomerulonephritis and a Westernblot showed a titre against Borrelia burgdorferi vaccination as well as a titre of a fresh infection.

First-time-case-reports of diseases in a breed that are supposed to be genetic diseases seem to be helpful in early detection of breed predispositions. Due to the fact that dog breeders and owners very often conceal the occurrence of diseases, because they are not aware of, or underestimate the genetic problems concerning the breed, usually it takes quite a long time between the first occurrence of a disease in a breed and the first steps to control that disease. To some extent this attitude is also responsible for the high frequency of genetic diseases in many breeds.

Based upon the reported case of immunmediated glomerulonephritis and considering the occurrence of well known hereditary nephropathies in other breeds it is hypothesised that there might be a breed predisposition for hereditary nephropathy in Schapendoes. Recommendations are given how to verify this hypothesis by further genetic investigation. The necessity of exact and valid diagnostic work in suspicious cases is pointed out. If the type of nephropathy is not really known, an autopsy or at least a biopsy is recommended, especially if there might be other reasons for nephropathy as for example intoxication with antifreeze agents.

A screening before breeding is recommended as a preliminary preventive measure for preservation of health of this breed. Urine analysis for microalbuminuria, proteinuria and urine-protein/creatinine quotient seems to be appropriate.

This case report therefore is to sensitise veterinarians, breeders as well as owners for hereditary nephropathies in Schapendoes.

As a matter of principal a publication of case reports in scientific journals should be paid attention to, whenever there is no scientific evidence about the occurrence of a specific disease in a breed as yet.

Keywords: case reports, breed predisposition, immunmediated glomerulonephritis, Schapendoes

Literaturverzeichnis

CANIGEN, (2009):

http//:www.canigen.com/in_english/gene_tests/gene_tests/fanconi_syndrome_test_for_basenj/

accessed: 2009-09-02

CASAL, M.L., DAMBACH, D.M., MEISTER, T., JEZYK, P.F., PATTERSON, D.F., HENTHORN, P.S. (2004): Familial glomerulopathy in the Bullmastiff.

Vet. Pathol. **41**, 319-325

CATCHPOLE, B., KENNEDY, L.J., DAVISON, L.J., OLLIER, W.E.R. (2008): Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype.

J. Small Anim. Pract. **49**, 4-10

DAMBACH, D.M., SMITH, C.A., LEWIS, R.M., VAN WINKLE, T.J. (1997): Morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with Borrelia burgdorferi infection: 49 cases (1987-1992).

Vet. Pathol. **34**, 85-96

DAY, M.J. (2008): Clinical immunology of the dog and cat.

2. Aufl., Manson Publishing, London

FLETCHER, R.H., FLETCHER, M.D., WAGNER, E.H. (1999): Klinische Epidemiologie, Grundlagen und Anwendung.

Ullstein Medical. 291-297

GERBER, B., EICHENBERGER, S., WITTENBRINK, M.M., REUSCH, C.E. (2007): Increased prevalence of Borrelia burgdorferi infections in Bernese mountain dogs: a possible breed predisposition.

BMC Vet. Res. **3**, 15

GRAUER, G.F. (2005): Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment.

J. Small Anim. Pract. **46**, 469-478

GREER, K.A., HIGGINS, M.A., COX, M.L., RYAN, T.P., BERRIDGE, B.R., KASHTAN, C.E., LEES, G.E., MURPHY, K.E. (2006): Gene expression analysis in a canine model of X-linked Alport syndrome.

Mamm. Genome **17**, 976-990

HOOD, J.C., SAVIGE, J., HENDTLASS, A., KLEPPEL, M.M., HUXTABLE, C.R., ROBINSON, W.F. (1995): Bull terrier hereditary nephritis: A model for autosomal Alport syndrome.

Kidney Internat. **47**, 758-765

HOOD, J.C., HUXATBLE, C., NAITO, I., SMITH, C., SINCLAIR, R., SAVIGE, J. (2002): A novel model of autosomal dominant Alport syndrome in Dalmatian dogs.

Nephrol. Dial. Transplant. **17**, 2094-2098

JOKI, T., VAANEN, I. (1962): Thalidomide and embryopathies. Report of 2 cases. Duodecim. **78**, 822-827.

KENNEDY, L.J., QUARMBY, S., HAPP, G.M., BARNES, A., RAMSEY, K., DIXON, R.M., CATCHPOLE, B., RUSHBRIDGE, C., GRAHAM, P.A., HILLBERTZ, N.S., ROETHEL, C., DODDS, W.J., CARMICHAEL, N.G., OLLIER, W.E.R. (2006a): Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele.

Journal Compilation **68**, 82-86, Blackwell Munsgard

KENNEDY, L.J., BARNES, A., OLLIER W.E.R., DAY, M.J. (2006): Association of a common dog leucocyte antigen class II haplotype with canine primary immune-mediated haemolytic anaemia.

Journal Compilation **68**, 502-508, Blackwell Munsgard

KENNEDY, L.J., DAVISON, L.J., BARNES, A., SHORT, A.D., FRETWEL, N., JONES, C.A., LEE, A.C., OLLIER, W.E.R., CATCHPOLE, B. (2006b): Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus.

Journal Compilation **68**, 467-476, Blackwell Munsgard

KENNEDY, L.J., O´NEILL, T., HOUSE, A., BARNES, A., KYÖSTILÄ, K., INNES, J., FRETWELL, N., DAY, M.J., CATCHPOLE, B., LOHI, H., OLLIER, W.E.R. (2007): Risk of anal furunculosis in German Shepherd dogs is associated with the major histocompatibility complex.

Journal Compilation **71**, 51-56, Blackwell Munsgard

KRAFT, W., DÜRR ,U.M. ((2005): Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin.

6. Aufl., Schattauer, Stuttgart

LEES, G.E., HELMAN, R.G., HOMCO, L.D., MILLICHAMP, N.J., HUNTER, J.F., FREY , M.S. (1998): Early diagnosis of familial nephropathy in English Cocker Spaniels.

J. Am. Anim. Hosp. Assoc. **34**, 189-195

LITTMANN, M.P., DAMBACH, D.M., VADEN, S.L., GIGER, U. (2000): Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983-1997).
J. Vet. Intern. Med. **14**, 68-80

LITTMANN, M.P. (2003): Canine Borreliosis.
Vet. Clin. Small Anim. **33**, 827-862

MCGAVIN, M.D., ZACHARY, J.F. (2009): Pathologie der Haustiere.
1. Aufl., Elsevier, München

MCKAY, L.W., SEGUIN, M.A., RITCHEY, J.W., LEVY, J.K. (2004): Juvenile nephropathy in two related Pembroke Welsh corgi puppies.
J. Small Anim. Pract. **45**, 568-571

MINKUS, G., BREUER, W., WANKE, R., REUSCH, C., LEUTERER, G., BREM, G., HERMANNS, W. (1994): Familial nephropathy in Bernese mountain dogs.
Vet. Pathol. **31**, 421-428

MIYAUCHI, Y., NAKAYAMA, H., UCHIDA, K., UETSUKA, K., HASEGAWA, A., GOTO, N. (1992): Glomerulopathy with IgA deposition in the dog.
J. Vet. Med. Sci. **54(5)**, 969-975

NELSON, R.W., COUTO, C.G. (2006): Innere Medizin der Kleintiere.
1. Aufl., Elsevier, München

NIEMAND, H.G., SUTER, P.F. (2004): Praktikum der Hundeklinik.
9. Aufl., Parey, Berlin.

OPTIGEN, (2009): http//:www.optigen.com
Accessed: 2009-09-02

OSTRANDER, E.A., KRUGLYAK, L. (2000): Unleashing the canine genome.
Genome Res. **10**: 1271-1274

PADGETT, G.A. (1998): Control of canine genetic diseases.
Howell Book House New York, S. 123-141

PETERS, R.M., GOLDSTEIN, R.E., ERB, H.N., NJAA, B.L. (2005): Histopathologic features of canine uremic gastropathy: A retrospective study.
J. Vet. Intern. Med. **19**, 315-320

ROLLE, M., MAYR, A. (2002): Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre.

7. Aufl., Enke, Stuttgart

SCHWARZENBERGER, F., BURGER, P.A., REIMERS, M., WALZER, C. (2007): Die Bedeutung von referierten Publikationen – Internetsuche, Beurteilung und Nutzung der Flut an wissenschaftlichen Informationen unter Praxisbedingungen.

Wien. tierärztl. Mschr. **94**, 133-142

SOMMERFELD-STUR, I. (2007):

http://www.sommerfeld-stur.at/hundezucht/diagnostik/screening

accessed: 2009-09-02

SOMMERFELD-STUR, I. (2009): persönliche Mitteilung.

TILLEY, L.P., SMITH, F.W.K. (2007): Blackwell´s five-minute veterinary consult: canine and feline.

Blackwell Publishing Ltd., Oxford

TSAI, K.L., CLARK, L.A., MURPHY, K.E. (2007): Understanding hereditary disease.

Mamm. Genome **18**, 444-451

VANNEVEL, J. (1995): Familial renal disease in Shih Tzu puppies.

Can. Vet. J **36**, 44

VETGEN, (2009): http//:www.vetgen.com/canine-hereditary-nephritis.html

Accessed: 2009-09-02

WACHTEL, H. (1997): Hundezucht 2000.
Gollwitzer. S. 10

WELLS, G.A., SCOTT, A.C., JOHNSON, C.T., GUNNING, R.F., HANCOCK, R.D., JEFREY, M., DAWSON, M., BRADLEY, R. (1987): A novel progressive spongiforme encephalopathy in cattle.

Vet. Rec. **121**, 419-420.

WHITELEY, M.H. (2009):

http://www.wipo.int/pctdb/en/fetch.jsp?LANG=ENG&DBSELECT=PCT&SERVER_TYPE=19-10&SORT=41258435-KEY&TYPE_FIELD=256&IDB=0&IDOC=1678754&C=10&ELEMENT_SET=FILENAME&RESULT=1&TOTAL=1&START=1&DISP=25&FORM=SEP-0/HITNUM,B-ENG,DP,MC,AN,PA,ABSUM-ENG&SEARCH_IA=CA2009000102&QUERY=(FP%2fDogenes

accessed: 2009-09-02

WIESNER, E., WILLER, S. (1993): Genetische Beratung in der tierärztlichen Praxis. Gustav Fischer Verlag, Jena.

Zuchtordnung der Interessensgemeinsschaft Schapendoes e.V. (2009): http://www.ig-schapendoes.de/html/impressum.html
Accessed 2009-08-28

Gesetze und Verordnungen:

2008

Tierschutzgesetz
BGBl. I Nr. 118/2004 idF BGBl. I Nr. 35/2008
§5, Absatz 2