

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung

Info 54

Dezember 2021



Inhalt

Brachycephalie bei Hunden	4
Neues GKF-Projekt: Zielgerichtete Nahinfrarot Bildgebung zur besseren Genauigkeit der Resektionen von Weichteilsarkomen	12
Abschlussbericht: Der Laufband-Fitnesstest für den Mops an der TIHO Hannover	17
Evaluierung eines laufbandgestützten, submaximalen Fitnesstests für die Rasse Mops an der LMU in München » Atemlos im Stress «	23
Evaluierung eines laufbandgestützten, submaximalen Fitnesstests für die Rasse Mops an der JLU Giesen	26
Abschlussbericht: Stabilität und Funktion von kaninen Thrombozytenkonzentrat und Vollblut unter verschiedenen Lagerungsbedingungen	29
Abschlussbericht: Diagnostische Aussagekraft und Biopsie assoziierte Morbidität/Mortalität eines minimalinvasiven, patientenindividuellen Gehirnbiopsiesystems beim Hund	34
Abschlussbericht: Charakterisierung der spontanen autoimmunen Orchitis des Rüden: Welche Rolle spielen Entzündung und Apoptose?	36
Greters Fundstücke	40



Liebe Mitglieder,

vielleicht ist es gerade mal schön, etwas Positives zu hören. Deshalb möchte ich Ihnen von der Entwicklung der GKF berichten. Wir sind jetzt mehr als 1300 Mitglieder! Zugegeben, das ist weniger als Bayern München oder Borussia Dortmund, aber mehr als vor einem Jahr. Unsere Geschäftsführerin hat in der ihr eigenen, unermüdlichen Weise die Mitgliederkartei durchforstet und bereinigt und trotzdem sind wir mehr geworden. Ich danke allen, die der GKF treu geblieben sind und begrüße herzlich alle neuen Mitglieder.

Was Sie sicher auch freut, ist, dass wir durch die Umstellung auf den Versand des GKF Info als PDF pro Heft über 2.600 Euro, also im Jahr über 5.200 Euro sparen. Ihre breite Zustimmung ab 2021 das Info als PDF zu erhalten, hat uns ermuntert, noch einen Schritt weiterzugehen. Wir werden alle Mitglieder, die bisher die Zusendung des Heftes wünschten, mit dem Versand des Heftes noch einmal eindringlich bitten, ab 2022 auf die gedruckte Version zu verzichten. Die Herstellung der Druckversion ist nochmals deutlich zeitaufwendiger als diejenige eines PDFs und auch teurer, denn durch die gestiegenen Papierpreise kostet das Heft im Jahr etwa 8 Euro.

Im nächsten Jahr wollen wir im Vorstand und Forschungsausschuss gemeinsam überlegen, wie wir die GKF weiter entwickeln können. „Die GKF das Tor zur Wissenschaft“ könnte auch so verstanden werden, dass wir, die Wissenschaftler in der GKF, Sie, die an neuen Erkenntnissen am Hund Interessierten, häufiger über diese informieren. „Greters Fundstücke“ könnten also eine Initialzündung

gewesen sein. Sagen Sie uns bitte, was Sie davon halten? Wir werden bei der nächsten Mitgliederversammlung, die im Rahmen der Tagung der Zuchtverantwortlichen am 5. November 2022 in Dortmund stattfinden wird, darüber berichten.

Apropos Forschungsausschuss: Herr Prof. Dr. Jörg Epplen hat auf eigenen Wunsch den Forschungsausschuss nach vielen Jahren engagierter Mitarbeit verlassen. Ich danke ihm ausdrücklich für seine Mitarbeit. Da Herr Prof. Epplen besonders für Fragen der Genetik zuständig war, hat das Kuratorium Herrn Prof. h.c. mult Dr. Bertram Brenig in den Forschungsausschuss gewählt. Hinter dem „h.c. mult“ verbirgt sich die hohe Anerkennung, die Herr Prof. Brenig genießt, denn er hat von der Jiangxi Agricultural University (China) und der Moskauer Staatlichen Akademie für Veterinärmedizin und Biotechnologie jeweils eine Ehrenprofessur erhalten. Berühmt geworden ist Herr Brenig durch die Entdeckung spezifischer Nukleinsäuren im Serum von BSE erkrankten Rindern (erinnern Sie sich noch an den „Rinderwahnsinn“ Anfang der 1990-er Jahre) und der Entwicklung des ersten Lebendtests für BSE. Herr Prof. Brenig hat viele Preise bekommen und ist ordentliches Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina. Wir freuen uns sehr, dass er nun aktiv in der GKF mitarbeiten wird.

Bleiben Sie alle gesund!

Mit besten Wünschen
Ihr

Martin Fischer

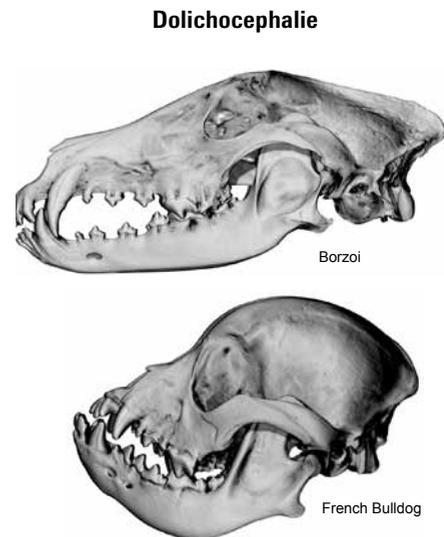
Brachycephalie bei Hunden

Martin S. Fischer

Für das nächstes Jahr erscheinende Buch „Verhaltensphysiologie Hund“ (Herausgeber PD Dr. Udo Gansloßer) habe ich nachfolgendes Kapitel geschrieben. Dankenswerter Weise hat der Franckh-Kosmos-Verlag mir erlaubt, dieses hier exklusiv vorab zu veröffentlichen.

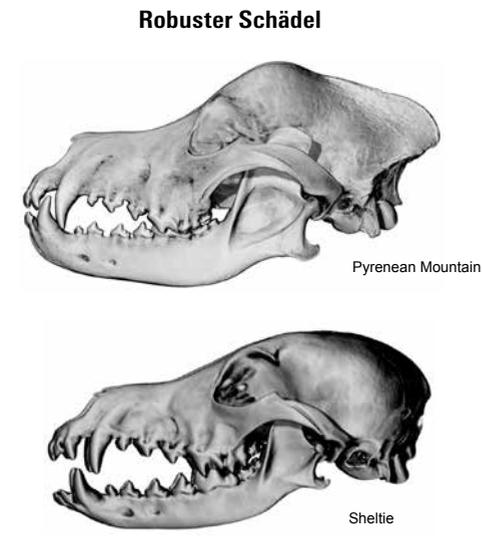
Einleitung

In einem Brief vom 16. März 2019 schrieb der „Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit“, C.L.Schouten, an den Vorsitzenden der Zweiten Kammer der Generalstaaten, dass unter Bezugnahme auf die Empfehlung einer Expertenkommission unter Dr. Marjan AE van Hagen von der Universität Utrecht das „Züchten mit kurzschnäuzigen Hunden“ nur noch nach Erfüllung wissenschaftlich entwickelter Kriterien möglich sei (Tweede Kamer der Staten-Generaal, Vergaderjaar 2018–2019, 28 286, Dierenwelzijn, Nr. 1039, van Hagen, 2019). Der lesenswerte Bericht ist unter https://www.uu.nl/sites/default/files/de_zuchten_mit_kurzchnauzigen_hunden_-_kriterien_zur_durchsetzung_-_ubersetzung_aus_dem_niederlandischen.pdf auf deutsch verfügbar. Darin werden die Gesundheitsprobleme von kurzchnäuzigen Hunden genannt mit besonderem Augenmerk auf das



Brachicephalie

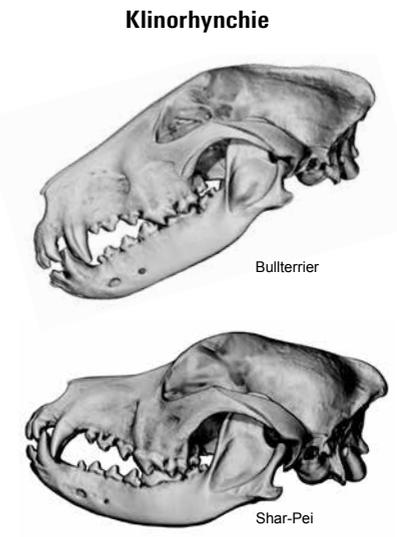
Brachycephalic Ocular Syndrome (BOS) und Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome (BOAS). Ersteres umfasst die bei diesen Hunden in Kombination auftretenden Augenanomalien, letzteres die mit der Brachycephalie zusammenhängenden Atemwegserkrankungen. Das Besondere an dem Bericht ist, dass erstmals metrische, anatomische Merkmale sowie Belastungsparameter zu einem AMPEL-Prinzip zusammengeführt werden, „bei dem in einem ersten (praktikablen) Schritt die Hunde mit den am meisten ausgeprägten Erscheinungsmerkmalen ausgeschlossen werden, und die Hunde mit weniger extrem ausgeprägten Erscheinungsmerkmalen noch geduldet werden, und dann (z.B. nach zwei Generationen) die Grenzen verschärft werden, so dass letztendlich in der Zukunft alle Zuchttiere die Idealnorm erfüllen (müssen)“. Nachfolgend wird das Tierwohl konsequent



Grazilier Schädel

Vergleich der grundsätzlich möglichen Varianten eines Hundeschädels (aus Curth et al. 2017).

über züchterische Interessen gestellt: „Im Fall von Populationen, bei denen nahezu alle Hunde die Norm überschreiten, so dass nur wenige bis gar keine Hunde für die Zucht übrigbleiben, könnte ein verpflichtendes Zuchtprogramm mit z.B. Auskreuzungen eine Lösung darstellen. Im Rahmen dieses Zuchtprogramms müssen dann nicht nur auf die Risiken für BOS und BOAS, sondern auch auf andere gewünschte Gesundheits- und Verhaltensmerkmale geachtet werden.“ Der niederländische Dachverband für Hundezucht und Hundesport „Raad van Beheer“ unterstützt den Minister und will weiter gehen und zusätzliche Maßnahmen für „Fairbreeding“ und das Tierwohl ergreifen besonders bei folgenden Rassen: Affenpinscher, Boston Terrier,



Airorhynchie

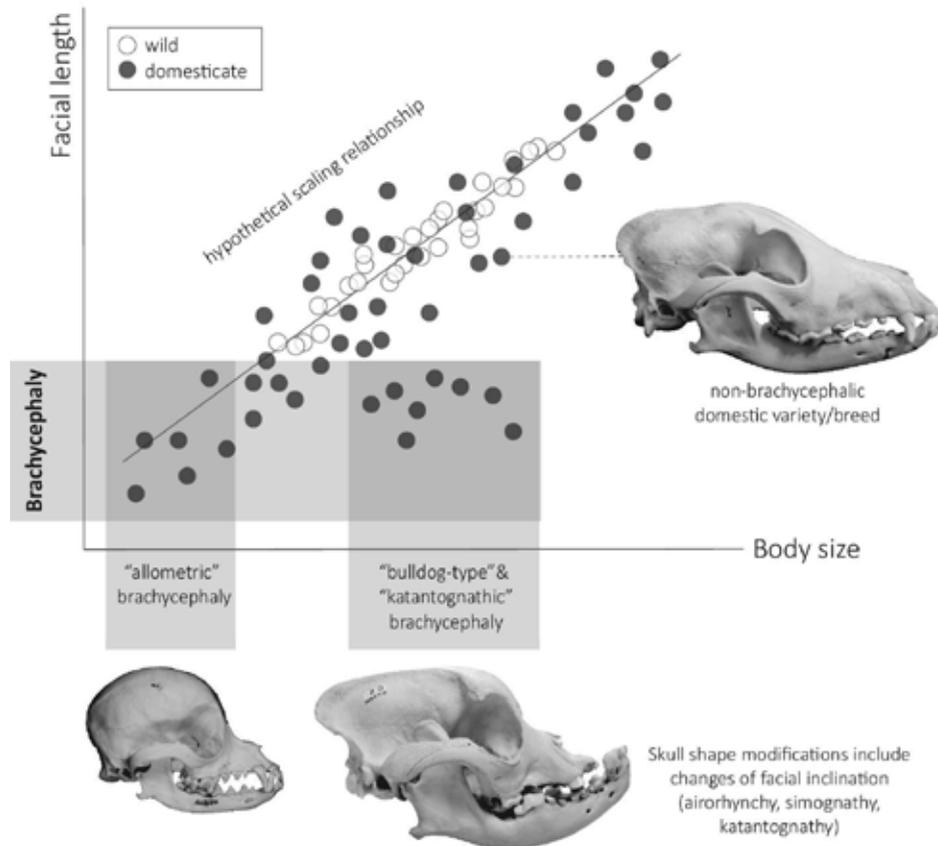
Englische Bulldogge, Französische Bulldogge, Griffon Belge, Griffon Bruxellois, Petit Brabançon, Japanischer Spaniel, Cavalier King Charles, Mops, Pekinese und Shih Tzu. (<https://www.houdenvanhonden.nl/contentassets/177368bb35b647b49f48d234cdf37eaa/breeding-strategy-brachycephalic-dogs-in-the-netherlands.pdf>).

Ich stelle all dies an den Anfang meines Textes, weil es zeigt, dass ein breiter Konsens möglich ist, wenn das Tierwohl an erste Stelle gesetzt wird. Ich werde im Folgenden nur auf einige Aspekte der Brachycephalie eingehen und vieles wie die Bedeutung von der Verengung der Nasenlöcher als Folge der Brachycephalie (Liu et al., 2017) weglassen.

Brachycephalie – eine Entwicklungsstörung

Madeleine Geiger und Koautoren haben im August 2021 einen Übersichtsartikel veröffentlicht, in dem die Brachycephalie bei verschiedenen Haustieren und deren Ursachen dargestellt werden (Geiger et al., 2021). Bra-

chycephalie ist zwar bei Hunden und Katzen am bekanntesten, aber es sollte nicht vergessen werden, dass dieses Phänomen auch bei Schweinen, Rindern, Ziegen, Kaninchen aber auch Tauben und Hühnern gezüchtet wurde. Es mag nicht überraschen, dass es bei der Breite des Phänomens und dem fließenden



Die Punkte, die mehr oder weniger auf der durchgezogenen Linie liegen zeigen, dass sich hier der Schädel insbesondere der Gesichtsschädel (Facial length) entsprechend der Zu- oder Abnahme der Körpergröße (body size) verändert. Kurzschnauzigkeit ist hier also eine Folge der geringen Körpergröße („allometric brachycephaly“). Beim „bulldog type“ erfolgt die Verkürzung aber unabhängig von der Körpergröße oder besser disproportional. (Aus Geiger et al., 2021)

Übergang von dysfunktional zu pathologisch keine einheitliche Definition von „Brachycephalie“ gibt. Auch darin liegt u.a. das Verdienst des oben erwähnten Berichts (Van Hagen, 2019). Im Folgenden wird unter Brachycephalie die Verkürzung der Schnauze und genauer des Gesichtsschädels im Vergleich zu anderen Hundeschädeln verstanden.

Eine Verkürzung kann als Ursache überwiegend die Folge sehr geringer Körpergröße und allometrischen Wachstums sein wie beim Chihuahua oder Malteser, weshalb die Verkürzung im Verhältnis zur Körpergröße gesehen werden sollte. Bei diesen toy breeds ist eigentlich nicht der Gesichtsschädel kürzer, sondern der Hirnschädel relativ größer.

Brachycephalie ist das Ergebnis von Entwicklungsstörungen, die zu Missbildungen beim erwachsenen Tier führen (z. B. Oechtering et al., 2007). Während der Embryonal- und Fetalentwicklung werden der Schädel aber auch die Wirbelsäule und die Knochen der Gliedmaßen angelegt. Die Anlage des Schädels erfolgt in sog. Primordia. Die Anlage des oberen Gesichtsschädels erfolgt in frontonasalen und paarigen maxillaren Primordia, während dem Unterkiefer davon unabhängige Anlagen vorausgehen. Das Material für die Bildung der faszialen Primordia stammt ausschließlich von einer definierten Zellpopulation (Neuralleistenmesenchym der Rhombomeren 1 und 2). Experimentelle Eingriffe auf diese Zellpopulation haben bei Mäusen zu brachycephalen Schädeln geführt (s. Geiger et al., 2021).

In einem zweiten Schritt wird der Schädel aber auch die Wirbel und Langknochen in Knorpel vorgebildet. Da im griechischen Knorpel chondros heißt, spricht man von Chond-

rocranium also Knorpelschädel. Erst in einem zweiten Schritt wird dann das Chondrocranium durch knöcherne Strukturen ersetzt durch sog. enchondraler Ossifikation. Man könnte den Knorpelschädel als Matrize und den knöchernen Schädel als Matrize sehen. Das Phänomen, dass bei brachycephalen Rassen der Unterkiefer ein weitgehend normales Wachstum aufweist, damit aber den Oberkiefer weit überragen würde und deshalb einen auffällig gebogenen Verlauf nimmt, erklärt sich aus der unterschiedlichen Art der Verknöcherung. Der obere Gesichtsschädel verknöchert eben enchondral, während der Unterkiefer anders nämlich direkt aus dem Bindegewebe oder desmal ossifiziert. Man spricht deshalb auch von verschiedenen Modulen (Curth et al., 2017).

Grundsätzlich gilt, dass bei Entwicklungsdefekten der enchondralen Ossifikation nicht nur der Gesichtsschädel (Brachycephalie) sondern auch andere enchondral verknöchernde Strukturen wie Wirbel, Schulterblatt und Becken und die Langknochen der Gliedmaßen betroffen sind und damit auch die Fortbewegung. Bei der Französischen Bulldogge wurde vor kurzem eine stark von anderen Hunden abweichende Bewegung der Hintergliedmaße mit ungewöhnlicher Längsachsenrotation beschrieben (Fischer et al., 2018).

Nun fällt einem aber sofort ein, dass es ja kurzbeinige Rassen wie Dackel, Welsh Corgi, Basset, West Highland White Terrier und Schottisch Terrier gibt, die einen „normalen“ Schädel aufweisen. Bei diesen tritt eine andere Fehlfunktion auf und zwar in der Wachstumsfuge der Langknochen, wobei der typische Säulenknorpel nicht gebildet

wird (Martinez et al. 2007). Erwähnt sei, dass bei der Kurzbeinigkeits- oder disproportioniertem Zwergwuchs zwei Formen unterschieden werden nämlich Chondrodysplasie und Chondrodystrophie. Beide unterscheiden sich genetisch im Ort der Insertion (Chromosom 18 bzw. Chromosom 12) desselben Wachstumsfaktors, der für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-4 (FGF4) kodiert. Dackel, Bassets, Welsh Corgi und Schottisch Terrier weisen beide Mutationen auf. Bei Hunden mit der Mutation auf Chromosom 12 kommt es neben einer Verkürzung der Gliedmaßen sehr häufig auch zu Erkrankungen der Wirbelsäule (Bandscheibenvorfällen) und zu Missbildungen der Wirbel. Aber auch während der nachgeburtlichen Entwicklung kann es noch zu Fehlentwicklungen kommen. So zeigen brachycephale Hunde eine verfrühte Ossifikation der Wachstumsfuge z.B. der Schädelbasis (Synchondrosis sphenoooccipitalis). Deren Verknöcherung erfolgt bei mesocephalen Hunden mit 13-14 Monaten, bei brachycephalen Hunden aber bereits mit 9-10 Monaten und beim Cavalier King Charles Spaniel sogar schon mit 5 Monaten (Schmidt et al., 2013). Auch andere Schädelnähte werden bei brachycephalen Hunden früher geschlossen (Geiger & Haussmann, 2016).

Eine weitere Struktur, auf die ich gleich zurückkommen werde, ist von einer Wachstumsveränderung betroffen. Das Wachstum der im Inneren der Schnauze befindlichen Nasenmuscheln (Turbinaria) endet bei brachycephalen Rassen früher, was erklärt, weshalb diese so relativ klein sind und ihre Oberfläche reduziert ist (ausführlich beschrieben in der Doktorarbeit von Franziska Wagner, 2019,

Wagner & Ruf, 2020). Wagner belegt, dass bei Brachycephalen keine Verringerung der Turbinaria findet, sondern umgekehrt sich bei Windhunden und Grönlandhunden deren Anzahl erhöht hat.

Gelegentlich findet sich die Aussage Brachycephalie sei als Paedomorphie zu deuten, was die Beibehaltung eines „kindlichen“ Zustand bedeutete und was irgendwie verharmlosend klingt. Dies trifft, wenn überhaupt, nur auf die allometrische Brachycephalie zu (Abb. 1) und keinesfalls auf diejenige des Bulldoggentyps.

Weitere Schädelveränderungen

Sägt man die Schnauze eines Säugetiers der Länge nach oder quer auf, findet man im Inneren ein scheinbares Gewirr von dünnem Knochen (Abb. 3 und 4). Diese Turbinaria wachsen von verschiedenen Knochen nach innen, rollen sich auf und verzweigen sich immer wieder. Sie sind beim lebenden Tier von einer Schleimhaut bedeckt, die man respiratorische Schleimhaut nennt. Nur im hinteren Bereich findet sich olfaktorische Schleimhaut. Die Größe der knöchernen Turbinaria scheint keinen Einfluss auf das Riechvermögen zu haben. Dagegen ist die Fläche der respiratorischen Schleimhaut abhängig von der Fläche der knöchernen Struktur. Die Anzahl an Lamellen und ihre Verzweigung entscheidet über die Größe der Oberfläche und damit über die thermoregulatorische Effizienz. Denn was beim Menschen die über den ganzen Körper verteilten Schweißdrüsen sind, ist bei Hunden die respiratorische Schleimhaut. Der ständige Luftstrom der Atemluft sorgt für Verdunstungskälte oder für die Erwärmung der Atemluft. Diese erreicht beim Einatmen im



Innenansicht des Schädels eines Greyhound und einer Englischen Bulldogge. Photo Matthias Krüger, Phyletisches Museum Jena.

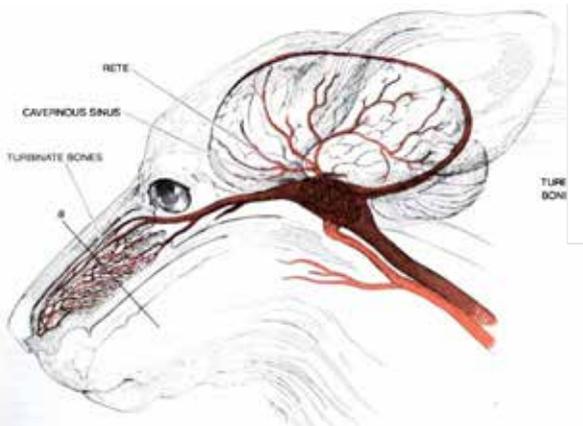
vorderen Schnauzenabschnitt über 100 km/h (Craven et al., 2010), ist also kein Lüftchen sondern ein Atemsturm. Bei brachycephalen Hunden ist der intranasale Atemwiderstand „signifikant größer und damit pathologisch erhöht“ (Hueber 2009). Da bei brachycephalen Hunden die Fläche der thermoregulatorischen Schleimhaut vielfach geringer ist, haben sie nur eine geringere

Fähigkeit zur Thermoregulation. Dies wird noch verschärft durch den Umstand, dass je schwerer ein Hund wird (auch durch Übergewicht!), das Verhältnis von Körperoberfläche (2), dem anderen Organ zur Wärmeabgabe und -aufnahme, zu Volumen (3) immer ungünstiger wird. Der Grund weshalb brachycephale Hunde bei Temperaturen über 20°-25° extern gekühlt werden müssen.

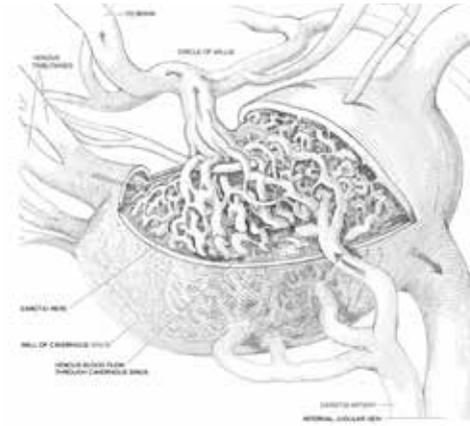


Querschnitt durch die Schnauze einer Dogge auf Höhe des vorderen Jochbogens. Photo Matthias Krüger, Phylotisches Museum Jena.

Dreidimensionales Oberflächenmodell des linken Nasinnenraumes.(aus Craven et al., 2007).



Links Lage des Rete mirabile an der Schädelbasis vor Eintritt der Hirnarterien. Rechts. Schematische Darstellung des Rete mirabile. (aus Baker 1979).



Die Bedeutung des „Kühlsystems Schnauze“ wird noch deutlicher, wenn man weiß, dass die Venen, welche gekühltes Blut von der respiratorischen Schleimhaut zurückführen, an den Arterien, die ins Gehirn führen ein sog.

Wundernetz (Rete mirabile) bilden, welches die Temperatur in den Arterien um etwa 2° senkt. Unterbleibt die Kühlung besteht die Gefahr eines Hitzschlages.

Schluss

Was die Brachycephalie in besonderer Weise verdeutlicht ist, dass man in einem Gesamtsystem wie dem Hund so gut wie nie auf ein einzelnes Merkmal züchten kann, ohne Veränderungen an anderen Orten zu bewirken. Der Körperbau wirkt sich auf die Kopfform aus und umgekehrt. Vielleicht wurde lange Zeit gar nicht auf Brachycephalie gezüchtet, sondern auf einen gedrungeneren, breiten und wendigen Körper und mit diesem verkürzte sich zwangsläufig auch der Schädel. Aber wer hat erwartet, dass sich im Zuge der Brachycephalie auch die Augengröße und die Anzahl und Verteilung der retinalen Ganglienzellen verändert bis hin zur Ausbildung einer Area centralis bei kurzschnäuzigen Hunden ähnlich wie beim Menschen (McGreevy et al., 2004)

Literatur

Baker, M.A. (1979): A Brain-cooling system in mammals. *Scient. Amer.* 240: 130-139.

Craven, B.A., Neuberger, T., Paterson, E.G., Webb, A.G., Josephson, E.M., Morrison, E.E. and Settles, G.S. (2007): Reconstruction and Morphometric Analysis of the Nasal Airway of the Dog (*Canis familiaris*) and Implications Regarding Olfactory Airflow. *Anat. Rec.* 290: 1325-1340. <https://doi.org/10.1002/ar.20592>

Craven BA, Paterson EG, Settles GS (2010): The fluid dynamics of canine olfaction: unique nasal airflow patterns as an explanation of macrosmia. *J. Roy. Soc. Interface* 7: 933-943.

Curth S, Fischer MS, Kupczik K (2017): Patterns of integration in the canine skull: an inside view into the relationship of the skull modules of domestic dogs and wolves. *Zoology* 125:1-9. doi:10.1016/j.zool.2017.06.002.

Fischer, M.S., Lehmann, S. Andrada, E. (2018): Three-

dimensional kinematics of canine hind limbs: in vivo, biplanar, high-frequency fluoroscopic analysis of four breeds during walking and trotting. *Scientific Rep.* (2018) 8:16982 | DOI:10.1038/s41598-018-34310-0: 1-22

Geiger M, Haussman S. 2016. Cranial suture closure in domestic dog breeds and its relationships to skull morphology. *Anat. Rec.* 299:412-420.

Zuletzt haben O'Neill et al. (2020) auf den Umstand hingewiesen, dass brachycephale Hunde generell weniger gesund sind als andere. Sie leiden schlicht darunter, brachycephal zu sein. Brachycephalie ist eine entwicklungsbedingte Missbildung, welche das Tierwohl grundsätzlich beeinträchtigt, wobei es hier rassentypische und individuelle Unterschiede gibt. Brachycephalie ist eine züchterische Fehlleistung.

Geiger M, Schoenebeck JJ, Schneider RA, Schmidt MJ, Fischer MS, Sánchez-Villagra MR. Exceptional Changes in Skeletal Anatomy under Domestication: The Case of Brachycephaly. *Integr Org Biol.* 2021 Aug 16;3(1): obab023. doi: 10.1093/iob/obab023. PMID: 34409262; PMCID: PMC8366567.

Hueber, J.P. (2009): Impulsoszillometrische Untersuchung des intranasalen Atemwiderstandes vor und nach laserassistierter Turbinektomie zur Therapie des Brachycephalen Atemnotsyndroms beim Hund. *Dissertation*

tation Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig.

Liu N-C, Troconis EL, Kalmar L, Price DJ, Wright HE, Adams VJ, et al. (2017): Conformational risk factors of brachycephalic obstructive airway syndrome (BOAS) in pugs, French bulldogs, and bulldogs. *PLoS ONE* 12(8): e0181928. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181928>.

McGreevy P, Grassi TD, Harman AM. (2004): A strong correlation exists between the distribution of retinal ganglion cells and nose length in the dog. *Brain Behav. Evol.* 63: 13-22. doi: 10.1159/000073756. PMID: 14673195.

Oechtering, T. H., Oechtering, G. U., & Noller, C. (2007): Structural characteristics of the nose in brachycephalic dog breeds analysed by computed tomography. *Tierärztliche Praxis K H* 35: 177-187.

O'Neill, D.G., Pegram, C., Crocker, P. et al. (2020): Unravelling the health status of brachycephalic dogs in the UK using multivariable analysis. *Sci. Rep.* 10: 17251

(2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73088-y>. Schmidt MJ, Volk H, Klingler M, Failing K, Kramer M, Ondreka N (2013): Comparison of cranial base synchondrosis in Cavalier King Charles Spaniels, brachycephalic and mesaticephalic dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 54: 497-503.

Roberts T, McGreevy P, Valenzuela M (2010): Human Induced Rotation and Reorganization of the Brain of Domestic Dogs. *PLOS ONE* 5: e11946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011946>

Wagner, F. (2019): Evolutionary transformations of the ethmoidal region in *Canis lupus familiaris* (Linné, 1758): effects of domestication on the turbinal skeleton in selected dog breeds. Dissertation Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main.

Wagner F, Ruf I. (2021): „Forever young“ - Postnatal growth inhibition of the turbinal skeleton in brachycephalic dog breeds (*Canis lupus familiaris*). *Anat. Rec.* 304:154-189. doi: 10.1002/ar.24422. Epub 2020 May 28. PMID: 32462796.

Neues GKF-Projekt

Zielgerichtete Nahinfrarot Bildgebung zur besseren

Genauigkeit der Resektionen von Weichteilsarkomen

Hintergrund

Weichteilsarkome sind bösartige Tumore des Bindegewebes und Stützapparates, die bei Hund, Katze und Mensch vorkommen. Hunde sind aber bei weitem am häufigsten betroffen. Bei Hunden stellt diese Tumorform den zweithäufigsten Tumor der Haut und darunter liegenden Weichgewebsstrukturen dar. Tendenz steigend. Pro Jahr entwickeln etwa 400

von 100.000 Hunden einen entsprechenden Tumor. Ausgehend von aktuellen Populationszahlen bedeutet das in Europa alleine jährlich etwa 35.000 betroffene Hunde. Boxer (175/100.000) und Mischlinge (150/100.000) sind im Vergleich zu anderen beliebten Rassen deutlich häufiger betroffen, aber diese Tumoren können grundsätzlich bei jeder

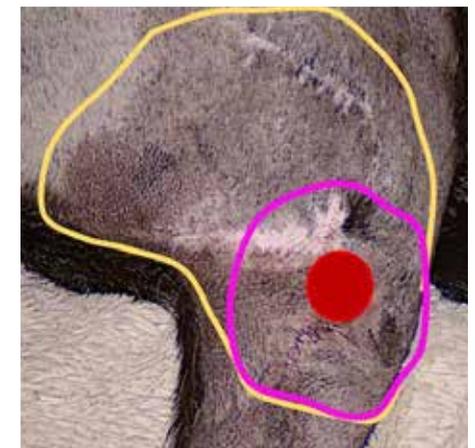
Rasse auftreten. Meist entwickeln sich diese Tumore als derbe, initial nicht schmerzhaftes Knoten in der Haut. Sie können langsam, aber auch sehr schnell wachsen und treten besonders oft im Bereich der Beine auf.

Die Vollständige Entfernung ist der Schlüssel für eine erfolgreiche Therapie. Bei unvollständiger Entfernung wachsen die Tumore häufig nach- die Gefahr an einem solchen nachgewachsenen Tumor zu versterben ist dann 5-mal höher als bei einer vollständigen Entfernung. Zudem werden diese Tumore mit jedem sogenannten Rezidiv (Nachwachsen des Tumors) aggressiver, und auch die Gefahr für Metastasen steigt.

Obwohl es einem oft so vorkommt, als ob man den Tumor gut abgrenzen kann- trägt dieses Gefühl bei Weichteilsarkomen leider. Auch wenn man es mit einem vermeidlich gut umschriebenen Tumor zu tun hat, bilden diese Tumore kleine Zellarme aus die in das umgebende Gewebe einwachsen. Diese Ausläufer enthalten die aktivsten Tumorzellen und sind aktuell für den Chirurgen weder sichtbar noch tastbar. Aus diesem Grund werden entsprechende Tumore aktuell mit grossen Sicherheitsrändern (3 cm um den Tumor) entfernt (Abb. 1). Trotz dieser virtuellen Sicherheitsränder sind beim Hund jedoch weiterhin bis zu 60% aller Operationen nicht vollständig. Bedenkt man die Bedeutung einer kompletten Entfernung bei der ersten OP, ergibt sich der dringende Bedarf die Erfolgsrate dieser Eingriffe zu verbessern. Ähnliche Probleme bestehen auch beim Menschen, und eine der neuesten und vielversprechendsten Entwicklungen der letzten Jahre ist die Entwicklung von Farbstoffen, die



Die Abbildung zeigt einen Hund, bei dem bereits 6 Wochen nach einer inkompletten Operation ein neuer Tumor im unteren Bereich der Narbe zurückgewachsen ist.



Die Abbildung zeigt einen Operationsplan für diesen Hund. Der Tumor ist als roter Kreis markiert. Der notwendige Rand von 3 cm um den Tumor ist in pink eingezeichnet. Da dieser Hund aber bereits eine OP hatte, und entlang der alten Narbe theoretisch noch Tumorzellen vorhanden sein können, muss in diesem Fall zusätzlich die gesamte Narbe entfernt werden. Resultat ist eine sehr grosse und komplizierte Operation.

sich im Tumor festsetzen. Mit einer speziellen Kamera kann der Chirurg diesen Farbstoff dann in der OP sehen. Der Tumor leuchtet auf und kann dann ganz präzise entfernt werden.

Ziel unserer Studie

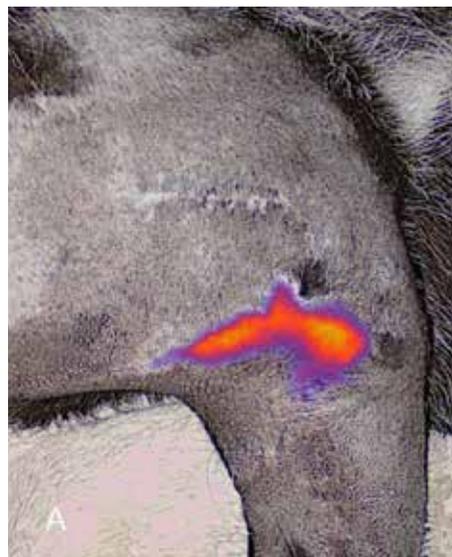
Wir wollen in dieser Studie untersuchen, ob ein Nahinfrarotfarbstoff zuverlässig Weichteiltumore beim Hund sichtbar machen kann. Zudem wollen wir wissen, ob dadurch die Erfolgsrate von Sarkomoperationen beim Hund erhöht werden kann.

Abbildung 2 zeigt den ersten Studienteilnehmer. Bei diesem Hund hat sich der Farbstoff innerhalb von 2 Stunden im Tumor angereichert (A). Wie befürchtet sieht man auch ein Signal in Teilen der Narbe- allerdings sind andere Bereiche der vorhergehenden Operation völlig Tumorfrei. In Bild B sieht man die in Abbildung 1 besprochenen Schnittgrenzen. Der pinke Rand stellt den Rand 3 cm um den

fühlbaren Tumor dar. Man sieht jedoch, dass der Tumor auf 10 Uhr bis an den Sicherheitsrand reicht. Wäre dieser Rand alleine als Planung angewandt worden, wäre die Operation nicht erfolgreich gewesen. Aufgrund des Fluoreszenzbildes wurde an dieser Stelle jedoch ein weiterer Abstand gewählt, und die OP war erfolgreich- der gesamte Tumor konnte entfernt werden. Zudem zeigt dieser Fall gut, das insbesondere der zusätzliche Rand um die Narben (gelb) an den meisten Stellen nicht notwendig gewesen wäre. Bereits bei dem ersten Hund konnte also durch den Einsatz des Farbstoffes eine weitere unsaubere Operation verhindert werden.

Geplante Dauer der Studie

In der Zeit vom 01.07.2021 bis zum 01.07.2023 können Hunde in diese Studie eingeschlossen werden.



Welche Hunde können bei der Studie mitmachen und von ihr profitieren?

Für die Studie suchen wir Hunde, die sicher ein Weichteilsarkom haben das grundsätzlich aufgrund seiner Lage und Grösse vollständig entfernt werden kann. Die Diagnose muss nach Beprobung des Tumors (Biopsie) durch einen Pathologen bestätigt sein. Um eine bessere OP-Planung zu ermöglichen brauchen wir zudem eine Computertomografische Untersuchung, bei der festgestellt wird welches Gewebe genau betroffen ist, und ob bereits Ableger bestehen. Da eine Operation nicht mehr sinnvoll ist, wenn bereits Metastasen bestehen, können nur Hunde die noch keine Tumorableger haben eingeschlossen werden. Weiter sollte ihr Hund ausser dem Tumor keine schwerwiegenden zusätzlichen Erkrankungen haben (Leber und Nieren gesund, keine fortgeschrittenen Herzerkrankungen).

Was passiert in der Studie mit den Hunden?

Die Hunde, die an der Studie teilnehmen erhalten vor der Operation entweder ein Placebo oder den Farbstoff, und werden 6-12 Stunden nach der Injektion von einem auf Tumorerkrankungen spezialisierten Chirurgen Team operiert. Alle weiteren Therapieschritte erfolgen in Absprache mit dem Besitzer, um den betroffenen Hund bestmöglich zu behandeln. Durch die Unterstützung der Gesellschaft für Kynologische Forschung werden zudem sehr umfangreiche Untersuchungen des entnommenen Gewebes finanziert. Durch diese besonders gründliche feingewebliche Untersuchung durch einen spezialisierten Pathologen sind wir in der Lage, den OP Erfolg viel genauer zu beurteilen als unter normalen Bedingungen. Nachdem ihr Hund entlassen ist, erfolgen zunächst 10 Tage nach der Operation, und dann alle 3 Monate genaue Nachkontrollen.

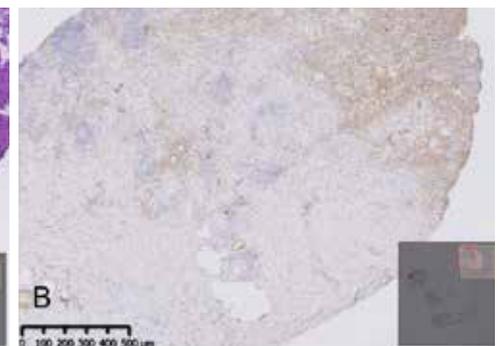
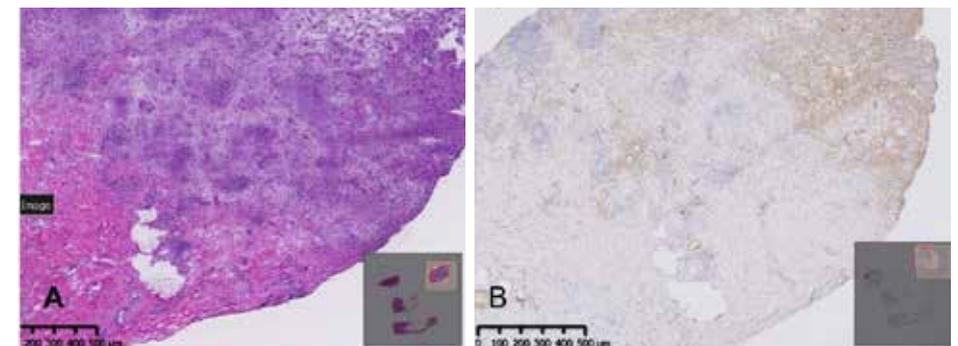


Abbildung 3 A zeigt einen normalen histologischen Schnitt aus dem Bereich der Narbe des Hundes aus Abbildung 1 und 2 der gezeichnet hat. Obwohl nichts zu spüren war, zeigt die Untersuchung das dieser Bereich der Narbe bereits neue Tumorzellen enthält. Abbildung B ist ein Bild einer immunhistologischen Färbung. Diese Färbung zeigt in braun das Protein, an das der Farbstoff bindet.

Neben den normalen Untersuchungen werden in der Studie unter anderem sogenannte immunhistologische Untersuchungen durchgeführt, um den Tumor Typ genau bestimmen zu können.

Was hoffen wir mit dieser Studie zu erreichen?

Wenn wir unsere Annahme bestätigen können ist das ein wichtiger Schritt, die Behandlung betroffener Hund ein der Zukunft nachhaltig zu verbessern. Da Weichteilsarkome auch beim Menschen ein grosses Problem

darstellen, könnten unsere Daten zudem helfen, die Behandlung für betroffene Menschen in der Zukunft ebenfalls zu verbessern.

Wenn sie mehr über unsere Studie erfahren wollen oder eventuell einen betroffenen Hund haben und wissen wollen, ob sie an der Studie teilnehmen können melden sie sich gerne bei:

PD Dr. Mirja Nolff, DECVS
Klinik für Kleintierchirurgie, Tierspital Zürich
mnolff@vetclinics.uzh.ch



Ein Fitnessstest für die Rasse Mops

Abschlussberichte

Der Laufband-Fitnessstest für den Mops

Die langjährige Vorsitzende der GKF, Frau Dr. Helga Eichelberg, hat mit großem Engagement und viel Überzeugungskraft diese Studie auf den Weg gebracht. Schließlich trafen sich 2017 Vertreter der Bundestierärztekammer, der Deutschen Veterinärmedizinischen

Gesellschaft, des VDH und der GKF und beschlossen, den von Prof. Nolte entwickelten Fitnessstest an verschiedenen tierärztlichen Hochschulen zu evaluieren. Nachfolgend lesen Sie die Berichte aus Hannover, München und Gießen.

Evaluierung eines laufbandgestützten, submaximalen Fitnessstests für die Rasse Mops an der TIHO Hannover

Die Hochschulstandorte Gießen, Hannover und München haben einen laufbandgestützten Fitnessstest für brachycephale Hunde am Beispiel der Rasse Mops evaluiert. Dieser standardisierte, submaximale Fitnessstest eignet sich, unter Einbeziehung weiterer Kriterien, wie der Beurteilung der klinischen Ausprägung des Brachycephalen-Syndroms, als Grundlage für eine Beurteilung der Fitness der Hunde. Ferner wurden als Zusatzuntersuchungen an der Klinik für Kleintiere der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover verschiedene Herz-Kreislauf-Parameter betrachtet und ein potentieller Hypoxiemarker im Blut beim Mops auf seine Eignung zur Objektivierung einer Atemnot beim Mops erprobt.

Die oftmals klinisch schwerwiegendste und das Tierwohl stark beeinträchtigende Er-

krankung kurznasig gezüchteter („brachycephaler“) Hunde betrifft den oberen Respirationstrakt und wird unter dem Begriff des sogenannten Brachycephalen-Syndroms zusammengefasst (Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome, BOAS). Hunde, die von BOAS betroffen sind, haben unterschiedlich ausgeprägte Symptome, wie zum Beispiel Atemgeräusche, Belastungs- und Hitzeintoleranz, Atemnot (Dyspnoe), oder gar Blaufärbung der Schleimhäute (Zyanosen) und Ohnmachtsanfälle (Synkopen). Therapeutisch ist in schweren Fällen vielfach eine chirurgische Korrektur erforderlich. Um die Gesundheit brachycephaler Rassen in Form einer „Ursachenbekämpfung“ anzugehen, sollte der Fokus bei der Zuchtzulassung auf die Gesundheit der Rassen gesetzt werden und eine Umkehr vom Trend der Überbeto-

nung der phänotypischen Charakteristika (runder Kopf, flachere Augenhöhlen, kürzere Nasen) der vergangenen Jahrzehnte erfolgen. Hierfür wurde bereits ein Belastungstest bei verschiedenen Zuchtvereinen des VDH für die Rasse Mops eingeführt. Dieser Test wird jedoch nicht unter standardisierten Bedingungen oder einer differenzierten Belastung durchgeführt.

Daher war es das Ziel, an verschiedenen Hochschulstandorten, eine Evaluierung eines submaximalen Fitnesstests unter standardisierten Bedingungen durchzuführen, um möglichst reproduzierbare Ergebnisse zu gewinnen und ihn somit in seiner Eignung als Test zur Zuchtzulassung zu überprüfen. Außerdem wurde die klinische Ausprägung von BOAS erfasst, verschiedene anatomische Merkmale, wie z.B. Augenweite, Nasen- und Kopflänge, und auf einen Zusammenhang überprüft.

Zusatzuntersuchungen mit einem Fokus auf das kardiovaskuläre System beim Mops wurden in Hannover durchgeführt. Ziel war es hier, die Herz-Kreislaufgesundheit beim Mops zu überprüfen, rassespezifische Charakteristika herauszustellen und mögliche Zusammenhänge von kardiovaskulären Parametern, der Fitness und dem Brachycephalen-Syndrom zu untersuchen. Außerdem wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) als potentieller Hypoxiemarker und damit objektiver Beurteilungsparameter überprüft.

Studienteilnahme

Durch Kontaktaufnahme über den VDH bei seinen Mitgliedern, Verbreitung eines Flyers über soziale Medien, z.B. Facebook und der

Suche nach geeigneten Probanden in der Datenbank der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover wurden Probanden für die Studie akquiriert. Hunde der Rasse Mops mit einem Mindestalter von 2 Jahren ohne vorangegangene Atemwegs-Operation und ohne schwerwiegende, systemische, relevante Erkrankungen wurden zur Studie eingeladen. Zudem wurde, wenn vorhanden, die Abstammung (Ahnentafel) festgehalten. Insgesamt nahmen 62 Hunde der Rasse Mops an der Studie teil. Zusätzlich wurden zehn mesocephale Hunde mit einer ähnlichen Körpergewichts-kategorie als Kontrollgruppe untersucht.

Ablauf

Zu Beginn wurde eine Anamnese erhoben und zusätzlich ein ausführlicher Fragebogen mit Fokus auf Atemwegserkrankung, Aktivität und Fitness des Probanden von den teilnehmenden Patientenbesitzern ausgefüllt. Es wurde eine klinische Allgemeinuntersuchung mit erster Aufnahme von klinischen Anzeichen von Brachycephalen-Syndrom und eine darauffolgende, erste Blutprobenentnahme (in Ruhe) durchgeführt. Im Anschluss erhielten die Probanden eine echokardiographische Untersuchung. Darauf wurde für den standardisierten, submaximalen Fitnesstest (FT) in den Laufbandraum gewechselt. Nach dem FT wurde erneut Blut entnommen, Körpermessungen (Rückenlänge, Widerristhöhe, Nacken- und Brustumfang, Nasenlänge, Kopflänge, Augenweite) durchgeführt und die Probanden mit Fotos dokumentiert. Zudem wurden nichtinvasive Blutdruckmessungen und ein Röntgen des Thorax vorgenommen.

Standardisierter, submaximaler Fitnesstest (FT)

Der FT wurde in einem klimatisierten Untersuchungsraum (Raumtemperatur: 20 - 24°C; Messung der Luftfeuchtigkeit: 30 - 60%) durchgeführt. Nach 15 Minuten Eingewöhnung im Untersuchungsraum und Kontaktaufnahme mit den Untersuchern folgte ein 10-minütiges Gewöhnen an das Laufen auf dem Laufband mit Einstellen einer individuellen Laufgeschwindigkeit im Trab (4-8 km/h). Nach einer 15-minütigen Pause folgte der eigentliche Fitnesstest. Zunächst wurde die Ruhe-Herzfrequenz (HF) festgehalten, welche als Ausgangsfrequenz für die Bestimmung einer minimalen Belastung (mind. Steigerung um 40% der Ruhe-HF) und zur Beurteilung der Erholung diente. Insgesamt bestand der FT aus 15 Minuten Belastung, nach 5 und 10 Minuten dienten je eine Messpause von einer Minute, um die Körperinnentemperatur, Atemfrequenz (AF) und auf ein eventuell vorhandenes Atemgeräusch (AG) zu untersuchen. Während des FT erfolgte eine kontinuierliche Überwachung der HF. Dem FT schloss sich eine Erholungsphase an. Ziel war es, die Rückkehr zu den Ruhewerten festzustellen. So wurde die Ruhe-Herz- und Atemfrequenz sowie Körpertemperatur in 5-minütigen Zeitabschnitten innerhalb von 15 Minuten bis zu Rückkehr auf den Ausgangswert (mit einer Toleranz von 10%) vor der Belastung beobachtet. War dies nicht der Fall, wurden die Parameter bis zur vollständigen Erholung alle zwei Minuten erneut erhoben.





Zusatzuntersuchungen

Eine transthorakale Echokardiographie im Liegen (GE Medical Systems Ltd., Chalfont St Giles, Großbritannien) und zeitgleiche EKG-Untersuchung wurden vor der Belastung aufgenommen. Zudem wurde der Blutdruck mit dem VET HDO MD pro (S+B medVet GmbH, Babenhausen) nichtinvasiv nach striktem Protokoll gemessen. Messungen des Blutdrucks erfolgten während des Herzultraschalls und am Ende des Studientages in ruhiger Umgebung im Laufbandraum. Außerdem wurde ein Röntgen des Thorax der Probanden von rechts- und linksanliegend und, wenn möglich, von dorsoventral angefertigt (Philips Bucky-Diagnost, Philips GmbH, Hamburg). Die durchgeführten Blutentnahmen dienten der Bestimmung des kardialen Biomarkers „N-terminal pro-B-type natriuretic peptide“ (NT-proBNP; IDEXX Laboratories, Inc., Kornwestheim, Deutschland), Laktat (in-house)

und VEGF (Canine VEGF-A IQELISA™ Kit, RayBiotech Life, Inc., Georgia, USA) sowohl in Ruhe als auch nach Belastung (NT-proBNP und Laktat direkt nach der Belastung, VEGF 4h nach Belastung). Ferner wurden bei der ersten Entnahme (in Ruhe) ein großes Blutbild und eine klinische Chemie angefertigt.

Ergebnisse aus dem Standardisierten submaximalen Fitnessstest (FT)

Der Großteil der Hunde (54 Hunde der Rasse Mops, 8 Hunde der Kontrollgruppe) ließ sich gut an das Laufen auf dem Laufband gewöhnen. Bei acht Hunden der Rasse Mops und zwei Hunden der Kontrollgruppe war keine Gewöhnung möglich. Bei zwei Mopshunden musste der Fitnessstest abgebrochen werden. Grund hierfür waren bei einem Hund eine Herzfrequenzsteigerung auf über 220 Schläge pro Minute, wobei dieser zu diesem Zeitpunkt

auch ein hochgradiges Atemgeräusch und moderat erhöhten inspiratorischen Aufwand zeigte. Der andere Hund zeigte nach fünf Minuten Belastung einen hochgradig erhöhten inspiratorischen Aufwand, eine mittelgradige Dyspnoe und ein hochgradiges Atemgeräusch, woraufhin der FT abgebrochen wurde. Bei beiden Hunden hatten die Besitzer zuvor im Fragebogen eine Einschränkung der Belastbarkeit angegeben.

Bei allen Hunden wurde mit dem gesetzten Bereich der individuellen Laufgeschwindigkeit eine Steigerung der HF um 40% erreicht. Vorhandene Atemgeräusche wurden im Zusammenhang mit der Belastung deutlicher und waren somit besser zu beurteilen.

Ein in vorangegangenen Studien erprobtes BOAS Grading konnte bei 56 Hunden der Rasse Mops angewendet werden. Die Hunde wurden nach 5, 10 und 15 Minuten beurteilt und klassifiziert, wobei nach 5 Minuten 31 (55%) und nach 15 Minuten 39 (70%) Hunde als BOAS positiv und somit als funktionell beeinträchtigt eingestuft wurden.

Bezogen auf die Erholungszeit waren zehn Mopshunde und in der Kontrollgruppe zwei Hunde, die sich nicht innerhalb der 15 Minuten erholten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Erholungszeit der Mopsgruppe und der Kontrollgruppe waren dabei bezogen auf die Herz-, Atemfrequenz und Temperatur nicht feststellbar.

Unter der Belastung kam es in beiden Gruppen zu einem Temperaturanstieg, wobei der Anstieg in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 0,1°C geringer ausfiel als in der Mopsgruppe mit durchschnittlich 0,5°C. Bereits vor der Belastung und zu den meisten

gemessenen Zeitpunkten wiesen die Hunde der Rasse Mops eine signifikant höhere Herzfrequenz als die der Kontrollgruppe auf. Ferner wurde ein möglicher Zusammenhang bestimmter anatomischer Merkmale, wie z.B. Augenweite, Nasen- und Kopflänge mit der Ausprägung der BOAS Symptomatik untersucht. Als Grundlage der klinischen Einteilung der Hunde in verschiedene Schweregrade von BOAS diente ebenfalls die bereits erwähnte BOAS Klassifizierung. Bei dieser Untersuchung konnten keine definitiven Einflussfaktoren der anatomischen Merkmale auf das Vorhandensein von BOAS Symptomen in der untersuchten Studienpopulation festgestellt werden.

Ergebnisse aus den Zusatzuntersuchungen

62 Probanden wurden zur echokardiographischen Untersuchung vorgestellt. Aus diesen Untersuchungen wurde die Herzgesundheit und rassespezifische Referenzbereiche für Parameter der Standard-Echokardiographie ermittelt. Es wurde zusätzlich überprüft, ob die erhobenen kardialen Parameter in Verbindung mit dem klinischen Schweregrad von BOAS stehen. Dabei stellte sich heraus, dass die funktionell von BOAS beeinträchtigten Probanden lediglich eine signifikant niedrigere Pulmonalflussgeschwindigkeit aufweisen. Alle anderen echokardiographischen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Untergruppen mit klinischer Ausprägung von BOAS. Außerdem wurden die Referenzwerte der Hunde der Rasse Mops mit rasseübergreifenden Referenzwerten aus

vorangegangenen Studien verglichen. Hier konnten z.T. deutliche Unterschiede in den Herzdimensionen der Studienpopulation im Vergleich zu allgemeingültigen Referenzwerten aus rasseübergreifenden Studien festgestellt werden. So zeigte sich zum Beispiel der linksventrikuläre Innendurchmesser in Diastole beim Mops deutlich geringer, während das interventrikuläre Septum in Diastole und Systole im Vergleich größer ausfällt. Außerdem fällt die tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), als ein Parameter der rechtsventrikulären Funktion, beim Mops um einiges niedriger aus.

Bei der Untersuchung des Blutdrucks konnte kein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe der Rasse Mops und der Kontrollgruppe im Bezug auf den systolischen, diastolischen oder mittleren arteriellen Blutdruck festgestellt werden. Ebenso war zwischen der Ausprägung des Brachycephalen-Syndroms und den Blutdruckmesswerten in der untersuchten Studienpopulation kein Zusammenhang erkennbar.

Bei 47 Probanden wurde der Thorax geröntgt und daran die quantitativen Herz-Scores, der „vertebral heart score“ (VHS) und zwei Scores zur Bestimmung der Größe des linken Vorhofes (radiographic left atrial dimension, RLAD; vertebral left atrial score, VLAS) gemessen und daraus rassespezifische Referenzwerte für den Mops erstellt. Zudem wurde auf thorakale und vertebrale Missbildungen geachtet.

Bei den Blutwerten NT-Pro BNP, Laktat und VEGF konnte kein Unterschied zwischen den verschiedenen Mopsgruppen und der mesocephalen Kontrollgruppe festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der Ausprägung des BOAS ließ sich so nicht herausarbeiten.

Aus den Ergebnissen, die der Fitnessstest lieferte, wurde ein Schema entwickelt, welches im Zusammenhang mit dem Fitnessstest und unter Einbeziehung wichtiger klinischer Parameter eine Einteilung der Hunde in Kategorien ermöglicht. Dies soll die Entscheidungsfindung bei der Zuchtzulassung erleichtern. So stellten sich die Parameter „Erholungszeit“, „Abbruch des Fitnessstests“, „Atemgeräusch“ und „Atemaufwand“ in Kombination als geeignete Kriterien heraus, um die Einschränkung der Fitness und der Atmung des individuellen Probanden zu ermitteln. Eine kategoriale Einteilung soll nicht nur bei der Zuchtbeurteilung helfen, es macht den Hundekäufer auch auf die Thematik aufmerksam und könnte eine Hilfestellung sein, sich für einen Hund von gesunden Eltern zu entscheiden.

Fazit

Insgesamt war der hier untersuchte standardisierte, submaximale Fitnessstest gut umsetzbar und konnte an den drei Hochschulstandorten durchgeführt werden. Auch wenn die Hunde zuvor nie auf einem Laufband gelaufen waren, war ein Gewöhnen an das Laufband innerhalb einer kurzen Zeit bei den weitaus meisten Hunden möglich. Das Laufband bietet hierbei aufgrund seiner standardisierbaren Bedingungen, kontinuierlichen Belastung und der genauen Beobachtung der Hunde wesentliche Vorteile. Der FT liefert in Kombination mit der Beurteilung eines vorhandenen Atemgeräusches und des Atemmusters wichtige Informationen, die für eine Beurteilung

der Hunde herangezogen werden können.

Die Zusatzuntersuchungen haben das Wissen über die Herz-Kreislaufgesundheit der Rasse Mops erweitert. Die erstellten rassespezifischen Referenzbereiche, z.B. für die Standard-Echokardiographie und die quantitative röntgenologische Untersuchung mittels Röntgen-Scores, optimieren die kardialen Untersuchungen beim Mops. Bei der Blutdruckuntersuchung hatten brachycephale Hunde, auch mit deutlichen Anzeichen von BOAS, im Referenzbereich liegende Werte.

Die Blutparameter NT-proBNP, Laktat und VEGF ergaben keine weiteren Aufschlüsse

über die Fitness des individuellen Probanden oder seine klinische Beeinträchtigung durch BOAS ergeben und scheinen somit auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie nicht als zusätzliche Parameter zur objektiven Beurteilung der Gesundheit der Hunde geeignet.

Arbeitstitel: Fitnesslaufbandtest beim Mops plus Herzuntersuchungen und Nachweis von Hypoxie-Biomarkern

**R. Mach, P. S. Wiegel, J.-P. Bach, I. Nolte -
Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche
Hochschule Hannover**

Evaluierung eines laufbandgestützten, submaximalen Fitnessstests für die Rasse Mops an der LMU in München

» Atemlos im Stress «

Andrea Meyer-Lindenberg, Elisa Kähler und Maïke Schroers untersuchten im Rahmen eines standardisierten Fitnessstests, ob anhand der Vitalparameter zwischen dem Grad des Brachycephalen Obstruktiven Atemwegssyndroms (BOAS) bei Mops-Hunden unterschieden werden kann. Ferner wurde überprüft, ob anhand des Stresshormons Kortisol zwischen kurzköpfigen Mops-Hunden mit unterschiedlichem Grad des BOAS und gesunden Hunden mit mittellanger bzw. langer Kopfform differenziert werden kann.

Das Brachycephale Obstruktive Atemwegssyndrom (BOAS) stellt eine weitverbrei-

tete Erkrankung bei kurzköpfigen Hunderassen wie z.B. Mops-Hunden und Französische Bulldoggen dar, bei der zuchtbedingte Verengungen der Atemwege zu Atemgeräuschen und einer verminderten körperlichen Belastbarkeit führen. Diese Verengungen sind v.a. auf ein zu langes Gaumensegel, zu schmale Nasenlöcher, ein abnormales Wachstum der Nasenmuschel und/oder eine Verengung des Kehlkopfes zurückzuführen. Im Alltag führt dies bei betroffenen Tieren, insbesondere bei körperlicher Aktivität, zu Stress und Leid.

Kortisol stellt ein Stresshormon dar, welches über die Hypothalamus-Hypophysen-Neben-

nieren-Achse gesteuert und bei physischem und psychischem Stress und Schmerz ausgeschüttet wird. Sowohl in der Human-, als auch in der Veterinärmedizin weiß man bereits, dass der Kortisolspiegel im Plasma und Speichel mit einander korrelieren. In diversen klinischen Studien wurde daher Kortisol im Speichel bereits erfolgreich als Biomarker für physischen und psychischen Stress und Schmerz genutzt.

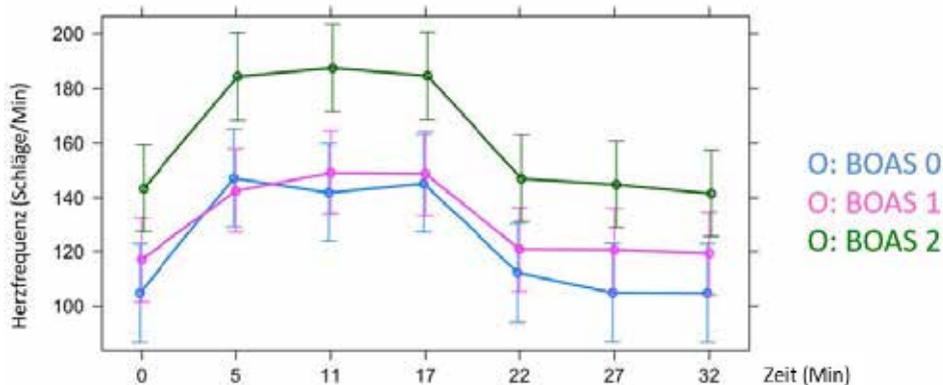
Ziel der Studie war es, das Verfahren eines einfachen und nichtinvasiven Fitness-Tests sowie die klinische Untersuchung vor und nach der Belastung zu standardisieren, um die von BOAS betroffenen Hunde herauszufiltern. Ein weiteres Ziel der Studie war es, den Kortisolwert im Speichel als Stress-Indikator im Zusammenhang mit dem Belastungstest zu messen. Es sollte überprüft werden, ob mit Hilfe der gemessenen Kortisol-Konzentrationen zwischen erkrankten und gesunden

Tieren unterschieden werden kann, um zukünftig die Empfehlung für die Zuchtselektion und damit die Rassegesundheit langfristig zu verbessern.

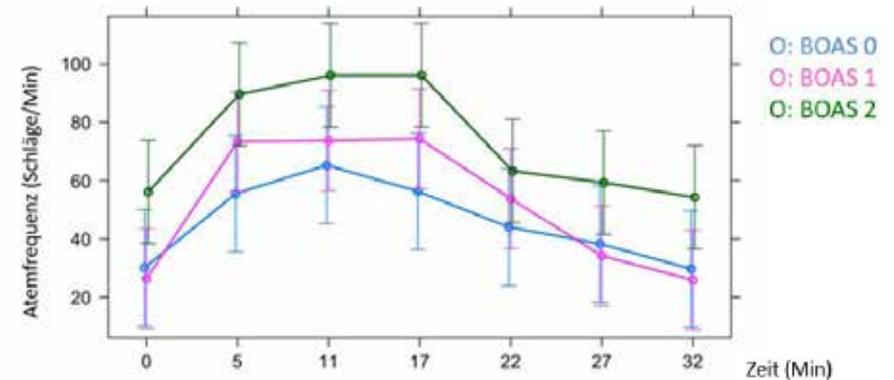
Arbeitsprogramm

In die Studie wurden Mops-Hunde mit BOAS-Grad 0, 1, 2 und 3 eingeschlossen; als Kontrollgruppe dienten Rassen mit normaler (mesozephaler) oder länglicher (dolichocephaler) Kopfform der gleichen Gewichtsklasse. Zur Bestimmung des Pulses wurde ein spezieller Pulsgurt verwendet. Vor, während und nach dem Test wurden Vitalparameter (Herz- und Atemfrequenz) gemessen und Speichelproben mit Hilfe von Salivetten entnommen und in entsprechenden Röhrchen bei -20°C gelagert. Die Kortisol-Konzentrationen wurden mittels kommerziellen ELISA Kit gemessen.

Vor dem Test sowie 5, 11 und 17 min nach Testbeginn lag die Herzfrequenz der Hunde mit BOAS 2 deutlich höher als bei Hunden mit BOAS 1 und 0.



11 min und 17 min nach Testbeginn lag die Atemfrequenz der Mops-Hunde mit BOAS 2 deutlich höher als bei Hunden mit BOAS 0.

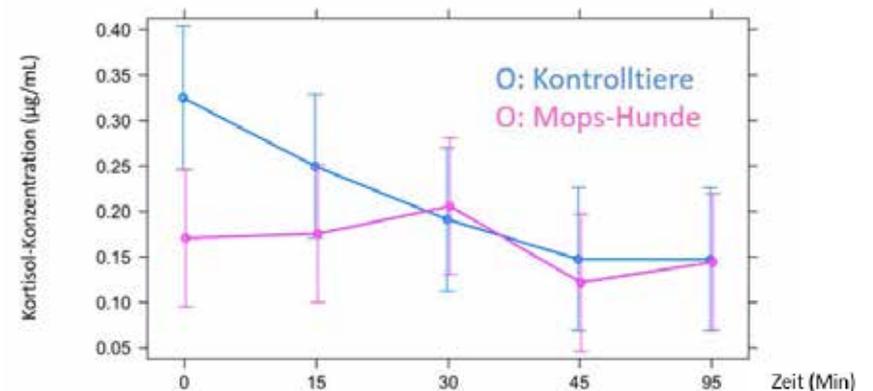


Ergebnisse und Diskussion

Insgesamt wurden 59 Mops-Hunde in die Studie eingeschlossen, wobei lediglich bei 26 Hunden genug Speichel zur Messung von Kortisol gewonnen werden konnte. Bei allen Mops-Hunden mit BOAS-Grad 3 musste der Test abgebrochen werden. Hinsichtlich der Kortisol-Konzentrationen im

Speichel ergaben sich zwischen den Hunden mit unterschiedlichem Grad des BOAS keine Unterschiede. Bei den Kontrolltieren waren diese vor Testbeginn deutlich höher als bei den Mops-Hunden, fielen dann aber zu den Zeitpunkten 30, 45 und 90 min nach Testbeginn deutlich ab.

Bei den Mops-Hunden blieben die Kortisolspiegel konstant niedrig während dieser bei den Kontrolltieren zu den Zeitpunkten 30, 45 und 90 min nach Testbeginn deutlich niedriger waren als vor Testbeginn.



Interessanterweise lagen die Kortisol-Werte der an BOAS erkrankten Tiere nicht, wie erwartet, deutlich höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Auffallend war dennoch, dass diese auch nicht, wie bei der gesunden Kontrollgruppe sanken. So ist bereits in der Sportmedizin bekannt, dass moderate Bewegung den Kortisol-Spiegel sinken lässt und dadurch Stress abgebaut wird.

Aus der Humanmedizin ist bereits bekannt, dass bei chronisch gestressten Patienten die Regulationsmechanismen der Hypophysen-Nebennieren-Achse beeinträchtigt sein können, was langfristig zu einer niedrigen Kortisolausschüttung führen kann. Auch weiß man aus veterinärmedizinischen Studien, u.a. beim Pferd, dass die Kortisolausschüttung abhängig vom Temperament der Tiere sein kann, weshalb auch rassebedingte Unterschiede denkbar sind. Die genaue Ursache

für derartige Differenzen wurden in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht untersucht und müssten in Folgestudien weiter geklärt werden.

Schlussfolgerung

Vitalparameter wie Herz- und Atemfrequenz während eines standardisierten Fitnessstests können auf den Grad des BOAS bei Mops-Hunden hinweisen. Anhand von Speichelkonzentrationen des Stresshormons Kortisol können hingegen keine Rückschlüsse auf den Grad des BOAS gezogen werden.

Kontakt:

Prof. Dr. Andrea Meyer-Lindenberg
Chirurgische und Gynäkologische Kleintierklinik
Veterinärstr. 13
80539 München

Evaluierung eines laufbandgestützten, submaximalen Fitnessstests für die Rasse Mops an der JLU Giesen

Seit Förderungsbeginn konnten insgesamt 30 Möpse auf dem Laufband untersucht werden. Das Forschungsthema, das parallel zu dem Fitnessstest abläuft, beinhaltet eine Computertomografie des Kopfes unter Vollnarkose. Trotz intensiver Aufklärung der interessierten Züchter und Besitzer, dass diese nicht Voraussetzung für die Teilnahme am Fitnessstest ist, gehen wir davon aus, dass diese Teilprojekt

eine gewisse abschreckende Wirkung gehabt hat. Die Tiere der teilnehmenden Züchter entsprechen dem Typus „altdeutscher Mops“, die sich durch längere Beine und einen leichteren Körperbau auszeichnen. Darüber hinaus ist der Gesichtsschädel und insbesondere die knorpeligen Nasenanteile wesentlich länger (Abb. 1A) als bei vielen der Möpse des zeitgenössischen Typs (Abb.1B). Alle Hunde konn-



Abb. 1. Oberflächenrekonstruktion des Kopfes eines Altdeutschen Mopses (A) mit ausgeprägterem Gesichtsschädel und einem modernen Mops mit kurzem Gesichtsschädel (B).

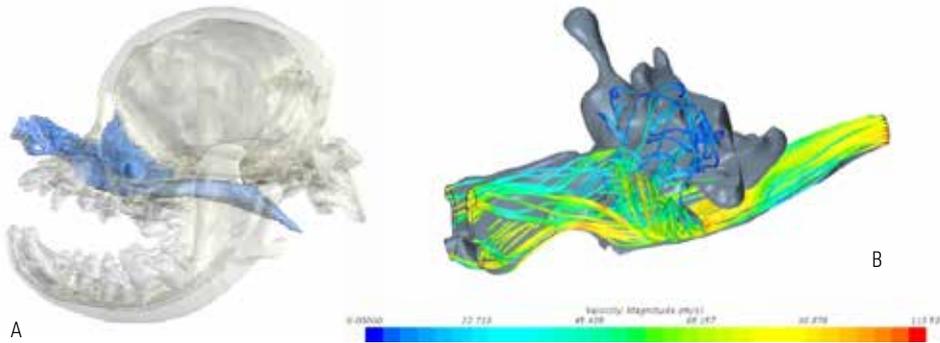
ten den Test bereits nach einer kurzen Eingewöhnungszeit auf dem Laufband absolvieren und haben diesen ohne Probleme bestanden. Entsprechend des Schemas von Prof. Nolte waren 24 Hunde in Kategorie A einzuordnen und 6 Hund in Kategorie B. Keiner der Möpse war im VDH gezüchtet. Andere Hunderassen wurden nicht vorgestellt.

Allein auf der Basis unserer Untersuchungen ist eine Einordnung der Testvalidität schwer vorzunehmen, sodass die Validierung im Zusammenhang mit den Probanden der anderen Testzentren erfolgen muss.

Durch die einseitige Verteilung der durchweg gesunden Hunde ohne Atembeschwerden liegen auch nur Serumproben von Hunden vor, bei denen eine chronische Hypoxie nicht zu erwarten ist. Freundlicherweise wurden uns weitere Serumproben von Prof. Nolte zur Verfügung gestellt, die eine Untersuchung von

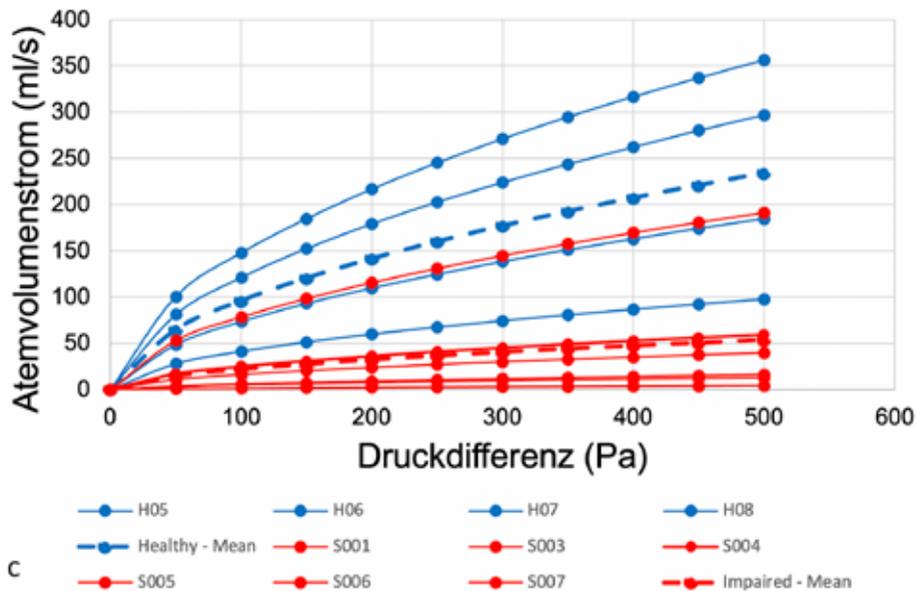
mehr oder weniger hypoxischen Hunden wie anfänglich geplant möglich machen.

Gleichzeitig haben wir in Zusammenarbeit mit der Charité eine Untersuchung des nasalen Luftstroms der Hunde etabliert. Die luftführenden Wege in der Nase wurden von uns mittels graphischer Software aus dem Gesamtvolumen des Kopfes heraussegmentiert (Abb. 2A) und basierend darauf wurden Simulationen des Atemwiderstandes bei verschiedenen Atemgeschwindigkeiten erstellt (2B). Ein Vergleich zeigt, dass die Altdeutschen Möpse (blau) signifikant geringere nasale Atemwiderstände aufzeigen als die brachycephaleren Typen (2C). Darüber hinaus zeigt sich eine Überschneidung der Werte von Altdeutschen Möpsen mit gleichgroßen mesocephalen Hunden (Jack Russel Terrier, nicht gezeigt).



A

B



C

Segmentiertes Volumen der oberen luftführenden Atemwege der Nase bei einem brachycephalen Mops (A) und darauf aufbauender Simulation der luftführenden Wege in der Nase (B). Der Vergleich der Atemwiderstände von Hunden mit verschiedenen Graden an Brachycephalie zeigt signifikant geringere Werte bei Altdeutschen Möpsen (C).

Wir werden die Studie auch nach Ablauf der Förderungsperiode weiterführen, um die öffentliche Aufmerksamkeit weiter auf das Projekt und den Problemhund Mops zu lenken und die Probandenzahl für alle Teilprojekte weiter zu erhöhen.

Prof. Dr. Martin Schmidt
Klinik für Kleintiere
Neurochirurgie, Neuroradiologie und Klinische Neurologie JLU Giessen
Martin.J.Schmidt@vetmed.uni-giessen.de

Abschlussbericht

Stabilität und Funktion von kaninen Thrombozytenkonzentraten und Vollblut unter verschiedenen Lagerungsbedingungen

Hunde nach einem schweren Trauma (Autounfall, Bissverletzungen, Stürze aus großen Höhen) verbrauchen große Mengen an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren sowie Erythrozyten, so dass ein wichtiger Teil der lebensrettenden Maßnahmen aus der Gabe von Blutprodukten besteht. Bei einem hochgradigen Mangel an Thrombozyten bestünde die ideale Therapie in der Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten. Anders als beim Menschen sind Blutprodukte für den Hund in Deutschland nicht kommerziell verfügbar, sodass die Herstellung und Lagerung der verschiedenen Blutkomponenten zur sofortigen Verfügbarkeit in einer Notfallsituation der entsprechenden Tierklinik oder Tierarztpraxis obliegt. Eine dann initiierte Notfallblutspende könnte für den Patienten zu spät kommen bzw. wertvolle Zeit und Ressourcen kosten. Die alternative Verabreichung von gelagertem Vollblut oder gekühlten Thrombozytenkonzentraten wird bisher nicht empfohlen, da angenommen wird, dass die Funktion der Thrombozyten beeinträchtigt wird bzw. die verabreichten gekühlten Thrombozyten innerhalb von 1,3 Tagen aus der Zirkulation verschwinden. Neuere humanmedizinische Arbeiten konnten zeigen, dass Vollblut und Thrombozytenkonzentrate auch bei 4 °C Lagerung für 2 bis 3 Wochen hämostatisch aktiv bleiben können und die Thrombozytenfunktio-

on für die akute Blutstillung ausreichend ist. Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die hämostatischen Eigenschaften von standardisiert hergestellten kaninen Thrombozytenkonzentraten unter verschiedenen Lagerungsbedingungen (gekühlt bei 4°C bzw. Raumtemperatur bei 22°C) im Verlauf der Lagerung zu untersuchen und dadurch Empfehlungen für die Verwendung gekühlt gelagerter thrombozytenhaltiger Produkte bezüglich Lagerdauer und Stabilität insbesondere hinsichtlich der Thrombozytenfunktion aussprechen zu können. Als Vergleich zu den Lagerungseigenschaften von Thrombozytenkonzentraten sollte das Verhalten von deutlich leichter zu gewinnenden kaninen Vollblutkonserven dienen, die bei 4°C für bis zu 28 Tage gelagert wurden. Bei kaninen Vollblutkonserven war der Einfluss der Lagerung auf die gesamten hämostatischen Eigenschaften (Plättchenfunktion und enzymatische Gerinnungsfaktoren inklusive gerinnungsfördernder und gerinnungshemmender Faktoren) von Interesse. Von besonderer Bedeutung war es hierbei, die Thrombozytenfunktion des Vollbluts mit der der Thrombozytenkonzentrate zu vergleichen.

Material und Methoden

Im Rahmen dieser Studie wurden im Januar und Februar 2021 prospektiv einundzwanzig

gesunden Hunde mit einem Körpergewicht > als 28 kg eingeschlossen, die am Blutspenderprogramm der Klinik für Kleintiere, Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen teilnahmen. Eine Blutspende umfasste dabei 450 ml Vollblut/Hund.

Aufgrund der aus der Literatur bekannten sehr großen Variabilität der Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten innerhalb der Hundepopulation, wurden aus jeweils 3 an einem Tag etwa zeitgleich entnommenen Vollblutbeutel ein Pool angefertigt. Dazu wurden aus jedem der 3 Blutbeutel 220 ml entnommen und in einem weiteren Beutel gepoolt (Poolbeutel), um eine direkte Vergleichbarkeit der daraus erzeugten Produkte zu erreichen. Die verbleibenden circa 230ml wurden für die Versorgung schwer erkrankter Hunde weiter aufbereitet.

Aus dem Poolbeutel wurden anschließend 2 Aliquots à je 50 ml in einen leeren Beutel überführt und einer Gruppe zugeordnet: Vollblutlagerung bei 4°C (VB), Vollblutlagerung bei 4°C nach Zusatz von PAGGS-M als zusätzliches Nährmedium (VBPAGGS). Der Rest des Poolbeutels wurde für die Herstellung des Thrombozytenkonzentrats zentrifugiert und fraktioniert. Das so gewonnene Thrombozytenkonzentrat wurde ebenfalls in 2 Aliquots und somit 2 Gruppen aufgeteilt: Lagerung bei 4 °C (TK4) und Lagerung bei Raumtemperatur (TK22) unter ständiger Agitation in einem speziellen kommerziell für diesen Zweck erhältlichen Inkubator.

Messungen

Zu definierten Zeiten (siehe Zeitstrahl unten) wurden aus den Produkten unter sterilen

Bedingungen Proben entnommen, die der Durchführung einer hämatologischen Untersuchung zur Feststellung der Thrombozytenzahl, einer Thromboelastographie (TEG) als globaler Gerinnungstest für die Feststellung der Gesamtgerinnungsaktivität sowie der Impedanzaggregometrie unter Verwendung der Agonisten ADP und Kollagen als Maß für die Thrombozytenfunktion dienen. Des Weiteren wurden Metabolite und Nährstoffe (Glukose, Laktat, Ammoniak, Laktatdehydrogenase) als Marker der Qualität der Blutprodukte im zeitlichen Verlauf untersucht.

Zur Bestimmung der Sterilität wurde an den Tagen 0, 3, 5, 15, 28 eine Probe zur bakteriologischen Untersuchung entnommen.

Ergebnisse und Diskussion

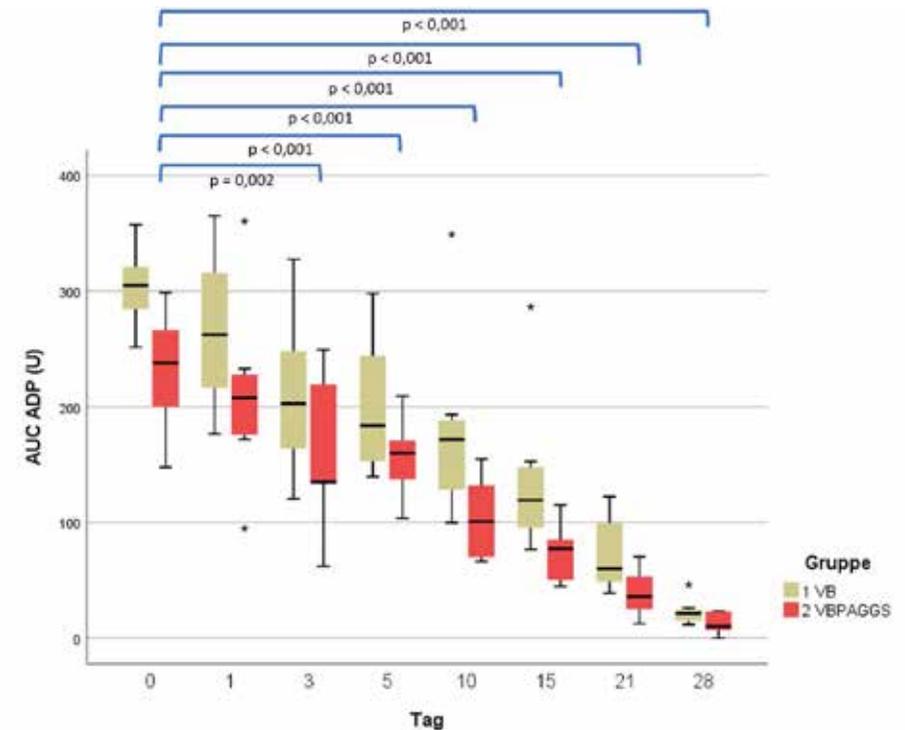
Bei den Vollblutprodukten gab es in dem Globalgerinnungstest (TEG) einen signifikanten Abfall der Gerinnelstärke (MA) ab Tag 10, der an Tag 21 den unteren Referenzbereich für Hundeblut unterschritt.

Die Zugabe der Erythrozytennährlösung PAGGS-M zum Vollblut machte keinen Unterschied in der Lagerbarkeit in Bezug auf Metabolite und Hämolyse des Vollblutes.

Die Thrombozytenfunktion war in der Gruppe der VBPAGGS signifikant ($p < 0,001$) niedriger als in der Gruppe VB, was vermutlich auch einem Verdünnungseffekt durch den Zusatz der Nährlösung geschuldet war. In beiden Vollblutgruppen kam es bereits an Tag 3 zu einer signifikanten Reduktion der Aggregationsfähigkeit (AUC) im Vergleich zu Tag 0. An den folgenden Untersuchungstagen 5 und 10 kam es zu keinen signifikanten Abfällen der AUC im Vergleich zu Tag 3. Am Tag 15 waren noch

39% und 32% der ursprünglichen medianen AUC nach ADP Aktivierung der Thrombozyten in den Gruppen VB und VBPAGGS messbar. Die Gerinnelstärke und Thrombozytenfunktion der Thrombozytenkonzentrate war aufgrund von Verdünnungseffekten durch die

Nährlösungen nicht mit den Werten der Untersuchungen des Vollblutes vergleichbar. Vergleicht man die Gruppen der Thrombozytenkonzentrate miteinander, gab es bereits nach 3 Tagen einen signifikanten Abfall der Gerinnelstärke (MA), der in der Gruppe der



Einfluss der Lagerung der Blutprodukte VB (Vollblut) und VBPAGGS (Vollblut mit PAGGS-M als zusätzliches Nährmedium) auf die mit dem Aktivator ADP untersuchte Thrombozytenaggregation (AUC) und somit deren Funktion zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten. In der Box ist der Median als Querbalken dargestellt. Die Box selbst erstreckt sich vom oberen (75%) bis zum unteren (25%) Quartil. Die Linien außerhalb der Box (Whiskers) stellen den Minimal- und Maximalwert dar. Liegen einzelne Werte 1,5-fach der Boxlänge vom Median Wert entfernt, so gelten diese als Ausreißer und werden mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Querbalken über den Box-Plots stellen signifikante Unterschiede zu den Messzeitpunkten beider Gruppen dar. Abkürzungen: AUC Area under the Curve; ADP Adenosindiphosphat als Thrombozytenagonist; VB Vollblut; VBPAGGS Vollblut nach Zusatz einer Nährlösung PAGGS-M

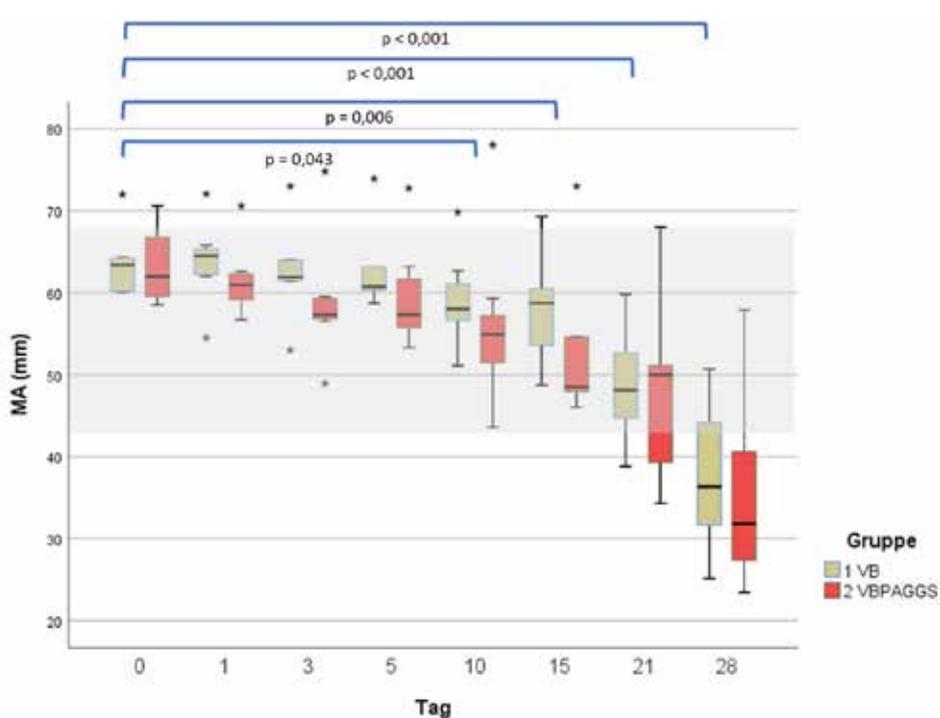


Abbildung 2: Einfluss der Lagerung der Blutprodukte VB (Vollblut) und VBPAGGS (Vollblut mit PAGGS-M als zusätzliches Nährmedium) auf die Gerinnelstärke (MA) zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten. In der Box ist der Median als Querbalken dargestellt. Für weitere Erläuterungen siehe Abbildung 1.

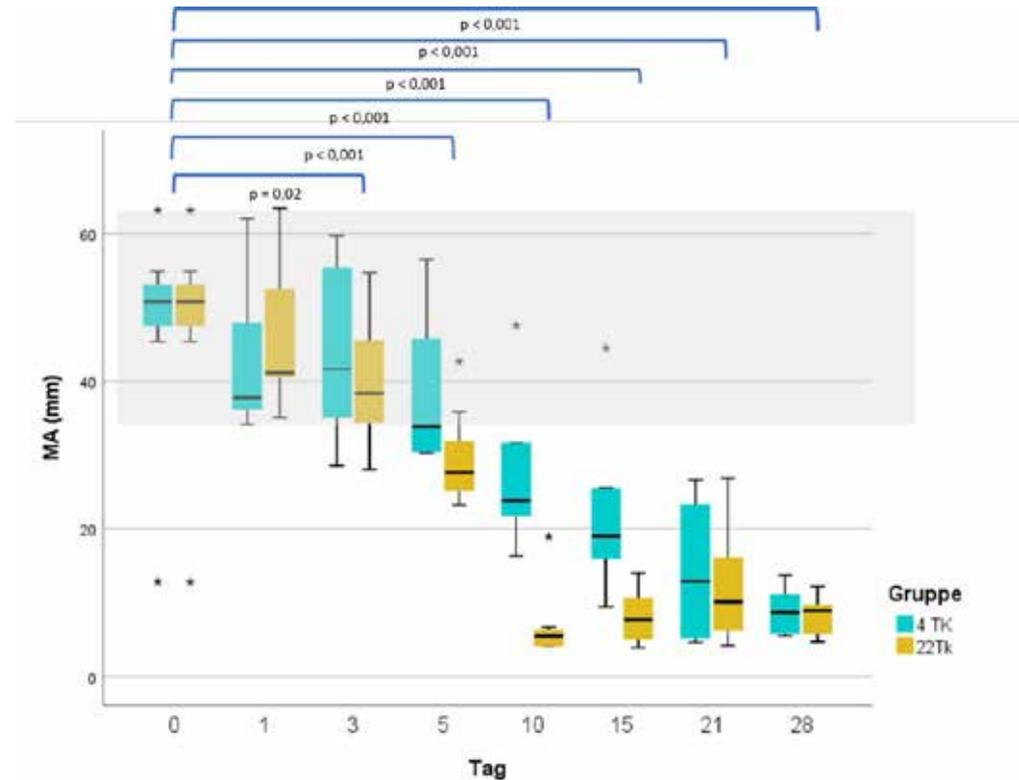
Abkürzungen: MA = Maximalamplitude als Maß der Gerinnelstärke; VB = Vollblut; VBPAGGS = Vollblut nach Zusatz einer Nährlösung PAGGS-M

bei Raumtemperatur gelagerten Thrombozytenkonzentraten deutlich stärker ausgeprägt war und so zu deutlich schlechterer Gerinnelbildung führte im Vergleich zu 4°C gelagerten Konzentraten. Die gemessene Thrombozytenfunktion fiel in beiden Gruppen nach 1 Tag signifikant ab. Es kam zu einer stabilen Thrombozytenfunktion in der Gruppe TK4 bis Tag 10, wohingegen in der Gruppe TK22 die Aggregationsfähigkeit weiter abfiel und am Tag 10 bereits zu keiner nachvollziehbaren

Aggregation geführt hat. Die bakteriologischen Untersuchungen konnten kein Keimwachstum nachweisen.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse bestätigen die Erfahrungen aus der Humanmedizin, dass thrombozytenhaltige Blutprodukte (Vollblut und Thrombozytenkonzentrate) bei vorhandener Thrombozytenfunktion und Gerinnungsaktivität, für 15 bzw. 10 Tage gelagert werden können. Dies



Einfluss der Lagerung der Thrombozytenkonzentrate bei 4 °C (TK4) und 22 °C (TK22) auf die die Gerinnelstärke (MA) zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten.

Für weitere Erläuterungen siehe Abbildung 1.

ermöglicht nun auch kleineren Praxen und Kliniken die vorrätige Lagerung von kaninem Vollblut für 2 Wochen für die schnelle Versorgung akut blutender Hunde, ohne auf sofortige Notfallblutspender zurückgreifen zu müssen, was zu einer schnelleren und besseren Versorgung des lebensbedrohlich blutenden Hundes führen kann. Durch die verlängerte Lagerbarkeit von Thrombozytenkonzentraten ergibt sich auch ein wirtschaftlicher Anreiz, diese Produkte herzustellen und für die Ver-

sorgung akut blutender Hunde zu lagern, da die Haltbarkeit von 5 auf 10 Tage verlängert werden kann.

Hendrik Lehmann
Klinik für Kleintiere
-Innere Medizin-
Frankfurter Straße 114
35392 Gießen
mobil: 0176-43312304
hendrik.lehmann@vetmed.uni-giessen.de

Abschlussbericht

Diagnostische Aussagekraft und Biopsie assoziierte Morbidität/Mortalität eines minimalinvasiven, patientenindividuellen Gehirnbiopsiesystems beim Hund

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Schnittbildverfahren in der Tiermedizin in den letzten zwei Jahrzehnten werden zunehmend krankhafte Veränderungen im Gehirn festgestellt. Daraus leitete sich dann folgerichtig der Bedarf ab, für diese identifizierten Erkrankungen sinnvolle Behandlungsstrategien zu entwickeln. Dafür ist jedoch eine exakte Diagnosestellung erforderlich. Und genau da stoßen die Schnittbildverfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und erst recht die Computertomographie (CT) an Ihre Grenzen. Trotz deutlicher Fortschritte in der Entwicklung der Gerätetechnik kommen CT und MRT oft nicht über eine Verdachtsdiagnose hinaus, die dann auch noch in einem ernüchternd hohen Prozentsatz fehlerhaft sein kann. Selbst die scheinbare einfache Unterscheidung zwischen einer tumorösen, einer entzündlichen und einer vaskulären Erkrankung ist nicht immer sicher möglich, geschweige denn, dass zwischen Subtypen dieser Kategorien zuverlässig differenziert werden könnten.

Damit hat sich in jüngster Vergangenheit die Notwendigkeit entwickelt, von den in der Bildgebung identifizierten Läsionen des Gehirns Gewebeproben zu gewinnen. Das Arbeitsfeld der minimalinvasiven Gehirnbiopsie

war geboren. Die große Schwierigkeit dabei ist es, die Zielregion exakt zu erreichen, obgleich sie weder von außen zu visualisieren, noch durch irgendein Bildgebungsverfahren während der Probenentnahme sichtbar gemacht werden kann. Es werden dazu in der Tiermedizin bereits unterschiedliche Biopsieverfahren, zum Teil aus der Humanmedizin adaptiert, und zum Teil als Eigenentwicklung, versuchsweise eingesetzt. All diese Systeme haben einen von zwei Nachteilen, bzw. im ungünstigsten Fall vereinigen sie beide Nachteile gleichzeitig in sich. Diese bestehen darin, dass sie entweder extrem kostenintensiv oder relativ zielungenau sind. An der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig wurde in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für Werkzeugmaschinen- und Umformtechnik Dresden und Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Leipzig ein patientenindividuelles, 3D gedruckter Rahmen für die zielgenaue Entnahme von Gehirnbiopsien beim Hund entwickelt. In einer Kadaverstudie konnte gezeigt werden, dass dieses Rahmensystem mit einer mittleren Zielabweichung von 0,87 mm eine Genauigkeit besitzt, die von fast keinem anderen System in der Tiermedizin erreicht wird.

Ziel der hier präsentierten und von der Gesellschaft für Kynologische Forschung e.V. unterstützten Studie war es, die klinische Anwendbarkeit dieses beschriebenen, individuellen 3D Rahmen-Biopsiesystems bei Hunden mit intrakraniellen Läsionen zu überprüfen. Hierzu ging es um die Bestimmung der diagnostischen Aussagekraft des Biopsiesystems (Prozentsatz der Gehirnbiopsien, auf deren Grundlage eine spezifische histopathologische Diagnose gestellt werden kann), sowie um die Ermittlung der biopsieassoziierten Morbidität (biopsiebedingte neurologische Verschlechterung) und Mortalität (biopsiebedingte Sterblichkeit) bei Hunden mit Gehirn-erkrankungen.

Ergebnisse

Im Zeitraum vom 01.04. 2018 bis 01.10. 2021 konnten die fünf geplanten Hunde mit Erkrankungen des Gehirnes zur Biopsieentnahme mit dem MRT-basierten patientenindividuellen stereotaktischen Gehirnbiopsiesystems akquiriert werden.

Die Mortalität (die Biopsie bedingte Sterblichkeit) liegt derzeit bei null Prozent. Außerdem konnte keine signifikante Verschlechterung des neurologischen Status der beiden Patienten beobachtet werden. Diese sind deutlich bessere Ergebnisse als bisher in der Fachliteratur für anderen Biopsiesysteme beschrieben.

Damit ist das am Hund getestete Gehirnbiopsie mit einem patientenindividuell gedruckten Biopsierahmen ein sehr genaues System, soweit man das bei der niedrigen Anzahl von zwei Patienten zu sagen vermag. Allerdings hat es zwei entscheidende Nachteile. Zum



3D gedruckter, patientenindividuelles Gehirnbiopsiesystem

einen vergingen zwischen der Diagnose einer intrakraniellen Läsion und der tatsächlichen Biopsie bis zu einer Woche. Dies ist ein recht langer Zeitraum, der manche Läsionen von einer solchen Biopsie ausschließen könnte. Dies trifft insbesondere auf vermutlich entzündliche Pathologien zu, bei denen zeitnahe eine immunosuppressive oder antibiotische Therapie angeraten ist. Muss man bei solchen Patienten die Therapie für eine Woche verzögern, weil diese sonst die Biopsieergebnisse beeinflussen könnte, kann dies zu einer zwischenzeitlichen deutlichen Verschlechterung des neurologischen Zustandes des Patienten führen. Es ist uns allerdings durch Umstrukturierung der Arbeitsabläufe im Zeitraum dieser Studie gelungen, den Abstand zwischen Planungsdiagnostik und eigentlicher Biopsie von 4 bis 7 Tagen auf drei Tage zu verkürzen. Eine weitere und vielleicht noch gravierende-

re Schwachstelle dieses Biopsiesystems, die erst durch den Einsatz an lebenden Patienten offensichtlich wurde, sind die Knochenanker, die ohne jegliche Lockerung für mehrere Tage, zwischen Planung und Biopsie, im Patienten verbleiben müssen. Diese Anker befinden sich an exponierten Knochenstellen, damit sie sich minimalinvasiv, ohne größeren Weichteilzugang, platzieren lassen. Damit sind sie aber auch bei Stößen des Kopfes oder selbst nur beim Ablegen des Kopfes auf dem Boden Kräften ausgesetzt, die zu einer Lockerung führen können. Wir verwenden nun zwar

Schrauben mit einer größeren Knochenauflagefläche und damit einem besseren Knochenkontakt, ob diese das Problem aber beheben, muss sich erst an weiteren Patienten zeigen.

Prof. Dr. Thomas Flegel
Dipl. ECVN; Dipl. ACVIM (Neurology)
European Specialist in Veterinary Neurology
Fachtierarzt für Klein- und Heimtiere
Fachtierarzt für Chirurgie
Klinik für Kleintiere
Universität Leipzig

Abschlussbericht

Charakterisierung der spontanen autoimmunen Orchitis des Rüden: Welche Rolle spielen Entzündung und Apoptose?

Bei dem geförderten Projekt handelt es sich um ein Folgeprojekt zu dem GkF geförderten Projekt „Azoospermie beim Rüden verstehen – der erste Schritt zur Therapie?“, in dem die Bedeutung der immun-medierten bzw. autoimmunen Orchitis für die insbesondere erworbene Infertilität des Rüden infolge der Entnahme von Hodenbiopsien erkannt wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse postulieren wir, dass die spontane immun-medierte bzw. autoimmune Orchitis (AIO) eine bedeutende, wenn nicht sogar die Ursache der nicht-obstruktiven Azoospermie beim Hund ist. Im Rahmen des Projektes wurde zudem folgendes Fazit festgehalten: „Aufgrund des Ausmaßes der chronisch-degenerativen sowie inflamm-

atorischen Veränderungen erscheint es nicht verwunderlich, dass in der Klinik praktizierte Therapieansätze allesamt wenig erfolgreich bzw. zum Scheitern verurteilt sind. Im Gegensatz dazu stellt die Untersuchung klar die Bedeutung der diagnostischen Hodenbiopsie heraus, um das Ausmaß und mögliche Reversibilität der Schädigung der Hoden abzuschätzen. Nur auf Basis einer präzisen histologischen Diagnose können mit dem Besitzer mögliche Therapieansätze sowie deren Erfolgsaussichten diskutiert werden.“ Während die nachgewiesene Immunzellinfiltration als lymphoplasmazytäre Infiltration identifiziert wurde (Pröbstl et al. *Reprod Dom Anim* 2019, 54, Suppl 2, 83), zielt dieses Projekt

darauf ab, die zugrundeliegenden Ursachen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung eine Rolle spielen, zu identifizieren. Entzündung – Die Bedeutung von PTGS2 Die Prostaglandin-Endoperoxid-Synthase 2 (PTGS2), besser bekannt als Cyclooxygenase 2 (COX2), und die Prostaglandine spielen eine wichtige Rolle bei der physiologischen Spermatogenese und Steroidgenese, aber auch bei der Entstehung von Entzündungen und Schmerzen. Um die Bedeutung der PTGS2 als pro-inflammatorisches Enzym bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung der spontanen (AIO) des Hundes zu erfassen, wurden die Gen- und Proteinexpression von PTGS2 in Hodenbiopsien von Hunden mit nachgewiesener AIO (n=11) untersucht und mit der von gesunden Hunden mit ungestörter Spermatogenese und Normospermie (Ejakulatbefunde innerhalb des Referenzbereichs; n=5) verglichen. Da bei Nagern ein physiologischer Zusammenhang zwischen PTGS2 und Steroidogenese, aber auch bei EAO eine negative Korrelation zwischen Steroidogenese bzw. Testosteronkonzentrationen und Inflammation nachgewiesen wurden, sollte zudem das steroidogenic acute regulatory (StAR) Protein als „bottle neck“ der Bereitstellung des Steroidsubstrates Cholesterol untersucht werden. Ziel war es, auch hier einen möglichen Zusammenhang zwischen StAR und PTGS2 in Physiologie und Inflammation beim Hund zu identifizieren. Die mRNA-Expression von sowohl PTGS2, als auch StAR war im Gesamthodenhomogenat bei Hunden mit AIO signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe (CG). Die Untersuchungen auf Proteinebene erfolgten im

Gewebeschnitt mittels Immunhistochemie. Hier wurde eine spezifische immunpositive Färbung gegen PTGS2 in beiden Kompartimenten, Tubulus und Interstitium nachgewiesen. Im Detail waren immunpositive Signale im Zytoplasma der Leydig-, Sertolizellen und peritubulären Zellen in allen Proben, AIO und CG, nachweisbar. Neben der deskriptiven Auswertung erfolgte eine computer-assistierte Evaluierung, wobei sich beim Vergleich beider Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der immunpositiven Fläche und der Färbeintensität im tubulären und interstitiellen Kompartiment bestätigte. Die PTGS2-Expression war in beiden Kompartimenten, Tubulus und Interstitium, bei Hunden mit AIO erhöht. Die nachgewiesene erhöhte mRNA- und Protein-Expression von PTGS2 bei AIO bestätigt eindeutig unsere Hypothese, dass dieses Enzym an der Entzündungsreaktion im Hoden beteiligt sein muss und Einfluss auf die Pathogenese der Erkrankung hat. Zudem bestätigen unsere Ergebnisse bei der spontanen AIO die Erkenntnisse der PTGS2-Expression bei der experimentell induzierten EAO im Rattenmodell. Zudem ließen sich Zusammenhänge mit dem Schweregrad der Erkrankung und der assoziierten Fibrose, Keimzell- und Keimepithelschädigung am Hund erkennen, die für EAO ebenfalls nachgewiesen wurden. Wie mittels Tryptase-Immunhistochemie verifiziert werden konnte, war zumindest ein Teil des immunpositiven PTGS2-Signals bei AIO mit dem Nachweis von Mastzellen assoziiert. Dies deutet auf eine mögliche Rolle der Mastzellen in der Pathogenese hin. StAR konnte mittels Immunhistochemie ausschließlich, wie bereits zuvor beschrieben,

im interstitiellen Kompartiment, nämlich in Leydigzellen und einigen peritubulären Zellen nachgewiesen werden. Bei der computer-assistierten Evaluierung bestätigte sich auch dort ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die immunopositive Fläche und die Färbeintensität mit einer stärkeren Expression bei AIO im Vergleich zur CG. Während die erhöhte mRNA-Expression im Homogenat auf eine unterschiedliche Verteilung der Kompartimente und demnach auf eine „Anreicherung“ des Interstitiums zurückzuführen sein könnte (Behrens Mathiesen et al. 2017), erscheint die erhöhte Proteinexpression ausschließlich auf das Interstitium bezogen als wahr und könnte – anders als bei der Ratte mit EAO – auf eine positive Korrelation zwischen StAR und PTGS2 hindeuten, wenngleich die Testosteronkonzentrationen der AIO-Hunde im Referenzbereich lagen. Aus diesem Grund sind weitere Untersuchungen zum Verständnis von StAR bei AIO notwendig.

Apoptose

Wie im Abschlussbericht des vorangegangenen Projektes klar dargelegt, war bei den untersuchten AIO Hodenbiopsien die Blut-Hoden-Schranke gestört (Bruun Jensen et al. *Reprod Dom Anim* 2018, 53, Suppl 1, 5). Zudem infiltrierten Immunzellen die Tubuli (Pröbstl et al. *Reprod Dom Anim* 2019, 54, Suppl 2, 83). Es bleibt zu klären, ob die Störung der Blut-Hoden-Schranke Ursache oder Folge der Immunzellinfiltration ist. Unabhängig davon, erscheint infolge der Immunzellinfiltration eine Apoptoseinduktion, das Auslösen von programmiertem Zelltod, naheliegend. So ist bei der experimentell induzierten autoimmun-

nen Orchitis (EAO) der Ratte, welche als Modell für die AIO des Menschen dient, bekannt, dass die Anzahl apoptotischer Zellen ansteigt und dies mit dem Schweregrad der EAO korreliert. Zudem werden verschiedene an der Apoptose beteiligte Faktoren überexprimiert und sind somit nachweislich von Bedeutung. Daten vom Hund mit AIO fehlen hierzu bislang vollständig, konnten aber im Rahmen dieses Projektes und eines anderen Teilprojektes erfasst werden: Die Bedeutung der Apoptose ist bei der AIO beim Hund ebenso gegeben wie bei der EAO der Ratte: So wurden bei Hunden mit AIO (n=12) im Vergleich zu CG (n=10) signifikant mehr apoptotische, TUNEL-positive Zellen identifiziert, sowohl im tubulären, als auch im interstitiellen Kompartiment. Bei näherer Untersuchung einzelner Faktoren des extrinsischen und intrinsischen Wegs der Apoptose wurden auch hier erhöhte Expressionen der Faktoren bei AIO bei den Hunden nachgewiesen. Bcl-2, als anti-apoptotischer Faktor, Bax, Fas, FasL, TNFalpha, Caspase 3, 8 und 9, als pro-apoptotische Faktoren/Enzyme wurden auf mRNA Ebene detektiert und wiesen dort, bis auf FasL, eine signifikant höhere Expression bei Hunden mit AIO im Gegensatz zur CG auf. Einzelne Faktoren wurden zudem auf Proteinebene untersucht, für andere stand kein für den Hund funktionierender Antikörper zur Verfügung. Bei der immunhistochemischen Untersuchung auf Bcl-2, als anti-apoptotischer Faktor, färbten sich die Sertoli-Zellen bei AIO und CG immunopositiv, wobei die Färbeintensität bei Hunden mit AIO signifikant stärker war. Ursache hierfür könnte der Versuch der Sertoli-Zellen, ihre Funktion aufrecht zu erhalten und die übrig ge-

bliebenen Keimzellen weiterhin bestmöglich zu versorgen. Jedoch reicht dieser Versuch offensichtlich nicht aus, um einen Untergang der Keimzellen zu verhindern. TNF-alpha und insbesondere der TNF-Rezeptor 2 werden auf Proteinebene in AIO-Hodengeweben überexprimiert und scheinen einen besonderen Einfluss auf die intratubulär gelegenen Keimzellen zu haben. Auch Caspase 3, welche als Effektorenzym gilt und den letzten Schritt der Apoptose „einleitet“, zeigte ein immunpositives Signal im Hodengewebe bei Hunden mit AIO. Im Gegensatz dazu konnte eine Caspase 3-immunopositive Reaktion bei keinem der Kontrollhunde identifiziert werden, was darauf hindeutet, dass in physiologischen caninem Hodengewebe Apoptose bzw. spezifisch Caspase 3 keine Rolle zu spielen scheint. Im Gegensatz dazu spielt Apoptose bei der caninen AIO eine bedeutende Rolle. Weitere molekularbiologische, aber möglicherweise auch invitro Untersuchungen können weitere Einblicke der Apoptose in Entstehung und Aufrechterhaltung der AIO beim Hund gewähren. Zudem erscheint es interessant, den Ansatz aufzugreifen, ob bestimmte Medikamente, die bei der Ratte in die Signalwege der Apoptose eingreifen und diese versuchen zu stoppen, auch beim Hund eine Bedeutung in der Therapie der AIO erlangen könnten.

Fazit

Unsere Untersuchungen zeigen, dass die AIO des Hundes eine multifaktorielle Erkrankung ist und von verschiedenen Faktoren beeinflusst und aufrecht gehalten wird. Durch die vorliegenden Ergebnisse wird die Bedeutung eines inflammatorischapoptotischen

Geschehens im Rahmen der AIO beim Hund klar unterstrichen. Aufgrund der erhöhten Expression von PTGS2 bei betroffenen Hunden erscheint die Verabreichung von selektiven PTGS2-Inhibitoren, z.B. Celecoxib, eine mögliche Therapieoption, um möglicherweise die Entstehung und das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Aufgrund der gravierenden histologischen Veränderungen, die in Hodenbiopsien einiger Patienten mit längerer Infertilität nachweisbar waren, scheint die Anwendung von PTGS2-Inhibitoren insbesondere in frühen Fällen von NOA ein erfolgsversprechender Therapieansatz zu sein, um einen weiteren Einsatz als Zuchttier zu ermöglichen. Folgestudien müssen die postulierte Wirksamkeit von PTGS2-Inhibitoren verifizieren. Inwiefern zudem Apoptoseregulierende Wirkstoffe eine Bedeutung in der Therapie der AIO des Hundes erlangen können, bedarf ebenfalls weiterer Untersuchungen. Eine besondere Dringlichkeit erhält in dem Zusammenhang möglicher Therapieoptionen die Früherkennung, also die Identifikation geeigneter diagnostischer Marker zur Detektion betroffener Rüden mit AIO in einem möglichst frühen Stadium, und die Entwicklung von praxis- bzw. alltagstauglichen Methoden zum Nachweis der identifizierten Marker, um die Entstehung eines späteren, bereits chronischen Geschehens mit irreversibler Beeinträchtigung der Fertilität zu verhindern.

**Prof. Dr. Sandra Goericke-Pesch, Dipl. ECAR
Reproduktionsmedizinische Einheit der Kliniken – Klinik für Kleintiere
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Sandra.Goericke-Pesch@tiho-hannover.de**

Sibirische Hunde

Die Liebhaber und Besitzer von Samojuden und Sibirischen Huskys können sich jetzt freuen, denn der Ursprung dieser Rassen scheint jetzt gelöst zu sein und nicht nur das. Die Entschlüsselung des Genoms von 49 sibirischen und eurasischen Hunden, aus einer Zeitspanne von vor 11.000 Jahren bis vor 60 Jahren löste auch ein archäologisches Rätsel. Vorherige Untersuchungen hatten ergeben, dass Menschen im arktischen Sibirien scheinbar wenig Kontakt zu anderen Gruppen gehabt haben. Das trifft auch für das Genom der Hunde bis etwa vor zweitausend Jahren zu, doch dann zeigte sich aber, dass sie sehr wohl in einem weit gespannten Netzwerk eingebunden waren, denn es fanden sich Einkreuzungen von weit entfernten westlichen Rassen. Der Anteil nicht-sibirischer Hunde auf der Jamal-Halbinsel nahm erst zwischen der Eisenzeit und dem Mittelalter kontinuierlich zu, da zunehmend Hunde aus der eurasischen Steppe sowie Europa importiert wurden. Dies zeigt, dass die Hunde anscheinend wie eine Ware betrachtet wurden (Hundepelz). Die ursprünglichen in der Arktis domestizierten Hunde waren reine Schlittenhunde, wie heute noch auf Grönland. Da Rentierzucht an Bedeutung zunahm wurde andere Rassen eingemischt, um Hütehundeigenschaften zu fördern und in geringerem Maße, um Jagdeigenschaften zu erreichen. Alles deutet darauf hin, dass der Samojede aber seit dem Mittelalter bis heute weitgehend unverändert blieb und einige arktischen Hunderassen eine erstaunliche genetische Kontinuität über 9.500 Jahre aufweisen.

Quelle: Feuerborn, Tatiana R., et al.: "Modern Siberian dog ancestry by several thousand years of Eurasian-wide trade and human dispersal". *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021; 118 (39): e2100338118 DOI: 10.1073/pnas.2100338118.

Langzeitgedächtnis

An der Eötvös Loránd Universität wurden sechs Border Collies (3 Hündinnen, 3 Rüden), die alle schon früher an einer ähnlichen Versuchsreihe teilgenommen hatten und schon 26 Namen von Gegenständen konnten, weiter getestet.

In den beiden ersten Testreihen sollten die Hunde die Namen weitere Spielzeuge lernen. In den Testreihen 3 und 4 sollten die Hunde nach einem bzw. zwei Monaten sich an die Namen einiger der Spielzeuge erinnern. Unerwarteterweise wurden In 57% der Fälle die richtigen Spielzeuge geholt.

Es muss bemerkt werden, dass Border Collies als eine besonders intelligente Rasse gelten und die sechs „hochbegabten“ Hunde wurden speziell ausgewählt. Leider haben die Ergebnisse weder für andere Border Collies noch für andere Rassen allgemeine Gültigkeit.

Quelle: Dror, Shany., et al.: „Aquisition and long-term memory of object names in a Gifted Word Learner dogs“. *Royal Society Open Science*. DOI: 10.1098/rsos.210976.

Genetischer Flaschenhals

Hier wird ein sehr empfindliches Problem behandelt, die Matadorzucht. Es wurden die vollständigen Genome von jeweils 20 Hunden von acht Rassen sequenziert. Die genetische Variabilität ist innerhalb der Rassen sehr unterschiedlich. Eine hohe genetische Vielfalt findet sich beim Beagle und Labradors, ein gemäßigte beim Pudel, Deutschen Schäferhund und Golden Retriever und eine geringe beim West Highland White Terrier und Rottweiler. Die heute gemessene Variabilität ist ein Indiz wie eng die Zuchtauswahl in der Vergangenheit war, man spricht hier vom Flaschenhals-Effekt. Beim Cavalier King Charles deutet alles darauf hin, dass dieser Flaschenhals über Jahrhunderte währte, also nur wenig verschiedene Hunde zum Zuchteinsatz kamen, und diese Hunderasse am engsten gezüchtet wurde. Das Ergebnis ist, dass sich mehr schädliche genetische Varianten angehäuft finden als in den anderen untersuchten Rassen. Es wurde im Genom des Cavalier King Charles auch nach genetischen Varianten gesucht, die mit der myxomatösen Miteralklappenerkrankung (MMVD) zusammenhängen. Dabei wurden zwei genetische Varianten identifiziert, die anscheinend ein Gen regulieren, das wiederum ein gemeinsames Protein, das Herzmuskelprotein (NEBL) falsch kodiert und damit dafür sorgt, dass Cavalier King Charles prädestiniert an MMVD erkranken.

Quelle: Axelsson, Erik, et al.: "The genetic consequences of dog breed formation – Accumulation deleterious genetic variation and fixation of mutations associated with myxomatous mitral valve disease in cavalier King Charles spaniels". *PLOS Genetics*, 2021; 17(9): e1009726 DOI: 10.1371/journal.pgen.1009726.

Neurodegenerative Erkrankung bei Parson-Russell-Terrier entdeckt

In dieser Arbeit wird eine bisher unbekannt neurodegenerative Erkrankung beschrieben. Bei einigen Würfen von Parson-Russell-Terriern bekamen die Welpen schon im Alter von 6-12 Wochen schwere epileptische Anfälle. Diese sind Ausdruck einer stetig fortschreitenden Hirnerkrankung, wobei die Anfälle kontinuierlich stärker wurden und u. U. zum Tode führen. Eine Arbeitsgruppe um u. a. Prof. Lohi an der Universität Helsinki fand als Ursache einen Gendefekt des PITRM1-Gens (die Veränderung beruht auf dem Fehlen von zwei Aminosäuren), der zu einer Dysfunktion der Mitochondrien führt. Weiter wurde bei den Welpen eine Anhäufung von Amyloid- β und eine erhöhte Neurodegeneration wie bei der Alzheimer Krankheit beobachtet. Bisher ist der Gendefekt nur Parson-Russell-Terrier bekannt. Er ist rezessiv, was besagt, dass nur Welpen betroffen sein können, wenn beiden Elterntiere Träger sind.

Quelle: Hytönen, Marjo, et al.: "In-frame deletion in canine PITRM1 is associated with a severe early-onset epilepsy mitochondrial dysfunction and neurodegeneration". *Human Genetics*, 2021; DOI: 10.1007/s00439-021-02279-y.

ADHS

Da ADHS bei Menschen und Hunden große Ähnlichkeiten aufweist, wurde eine Verhaltenshebung mit über 11.000 Hunden in Finnland durchgeführt. Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit wurden basierend auf den Fragebögen bei menschlicher ADHS-Forschung erstellt. Das Studienziel war es, mögliche Umweltfaktoren als Ursache für das ADHS-analoge Verhalten des Hundes zu finden und ggf. andere potenzielle Verbindungen zu anderen möglichen Verhaltensmerkmalen. Die wichtigsten Ergebnisse sind, dass jüngere Rüden am stärksten betroffen sind und Hunde, die täglich mehr Zeit im Hause allein waren, auch hyperaktiver, impulsiver und unaufmerksamer waren. Es zeigten sich ein signifikanter Unterschied zwischen Rassen, was auf eine genetische Basis hinweist und rasseabhängig zusätzliche Störungen wie Aggressivität oder Ängstlichkeit. Als besonders anfällig erwies sich der Cairn Terrier und unauffällig der Labrador Retriever. Zwangsstörungen („Obsessive Compulsive Disorder“ OCD), die oft in Verbindung mit ADHS auftreten, zeigten sich bei Hunden in Form von Schwanzjagen, kontinuierlichem Lecken von Oberflächen oder „leerem“ Anstieren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die gleichen Hirnregionen und neurobiologischen Wege bei Menschen und Hunden reguliert werden.

Quelle: Sulkama, Sini, et al.: „Canine hyperactivity, impulsivity, and inattention share similar demographic risk factors behavioral comorbidities with human ADHD“. *Translational Psychiatry*, 2021; 11 (1) DOI: 10.1038/s41398-021-01626-x

Gedankenlesen beim Hund

Am MPI für Menschheitsgeschichte in Jena wurde ein interessantes Experiment durchgeführt, um zu ergründen, ob auch Hunde die Fähigkeit besitzen, die Absichten eines anderen zu erkennen bzw. zu begreifen. Die Fähigkeit, sich in die Gedanken anderer hineinversetzen zu können, wird in der Wissenschaft „Theory of Mind“ genannt. Können Hunde absichtliche von unabsichtlichen menschlichen Handlungen unterscheiden? Obwohl das Paradigma (absichtliche vs. unabsichtliche Belohnungen) in der kognitiven Forschung gang und gebe ist, wurden bisher diese Art von Versuchen nicht an Hunden durchgeführt. Es wurden drei Zustände („unwillig“, „unfähig-ungeschickt“ und „nicht möglich“) durchgespielt, wo der Experimentator dem Hund das Futter durch eine Lücke in einer transparenten Barriere durchreichen sollte. Die Ergebnisse legen nahe, dass Hunde in der Lage sein könnten, die Absicht des Menschen zu erkennen, also mindestens einen Aspekt der „Theory of Mind“ erfüllen.

Quelle: Schönemann, Britta et al.: „Dogs distinguish human intentional and unintentional action“. *Scientific Reports*, 2021; 11 (1) DOI: 10.1038/s41598-021-94374-3.

Fellfarbmuster

Ein internationales Forscherteam hat die Frage der Vererbung von Fellfarbmustern bei den Hunden und der hellen Fellfarbe bei arktischen Wölfen und vielen heutigen Hunden gelöst. Sie entdeckten, dass bei beiden dafür dieselbe genetische Variante verantwortlich ist. Diese Variante entstand vor mehr als zwei Millionen Jahren in einem inzwischen ausgestorbenen Verwandten des heutigen Wolfes. Wölfe und Hunde können zwei unterschiedliche Pigmentarten herstellen, das schwarze (Eumelanin) und gelbe (Phäomelanin). Wenn letzteres vorhanden ist, ist das sogenannte Agouti-Signalprotein für die Farbgebung verantwortlich. Die pigmentproduzierenden Zellen synthetisieren dann gelbes Phäomelanin und wenn es nicht vorhanden ist, schwarzes Eumelanin. Das Gen für das Agouti-Signalprotein hat mehrere Orte (Promotoren), an denen die genetische Information abgelesen wird. Es wurden nun fünf statt, wie bisher angenommen vier verschiedene Kombinationen nachgewiesen, die für die unterschiedlichen Farbmuster bei den Hunden verantwortlich sind. Für die Wölfe mit helleren Haarfarben scheinen die genetischen Varianten eine Anpassung an die Umgebung zu sein wie bei weißen Polarwölfen bzw. hellen Himalayawölfen. Bei Vergleichen von deren Gensequenzen mit anderen Arten der Familie Canidae fand man überraschender Weise für einen Promotor mehr Ähnlichkeit mit entfernter verwandten Arten wie dem Goldschakal oder dem Kojoten als mit dem Europäischen Grauwolf. Daraus folge, dass vor mehr als zwei Millionen eine Hybridisierung mit diesen stattgefunden haben muss.

Quelle: Bannasch, Danika L. et al.: „Dog colour patterns explained by modular promoters of ancient canid origin“. *Nature Ecology & Evolution*, 2021; DOI: 10.1038/s41559-021-01524 x.

Hörverlust bei Rottweilern

Die Ursache für den nichtsyndromischen, schon im Welpenalter häufig auftretenden erblichen Hörverlust bei den Rottweilern aber auch bei Rottweilermischlingen ist entdeckt. Eine Variante des LOXHD1-Gens spielt dabei eine Schlüsselrolle. Der Gendefekt ist rezessiv vererbbar, er kann auch bei Menschen und Mäusen auftreten. Schon nach kürzester Zeit kann es dabei zu einem totalen Hörverlust kommen.

Es muss bemerkt werden, dass viele Hunde zu einem partiellen Hörverlust neigen, insbesondere wenn sie etwas tun sollen, was Ihnen nicht gefällt, aber das ist ein anderes Problem.

Quelle: Hytönen, Marjo K., et al.: „Missense variant in LOXHD1 is associated with canine hearing loss“. *Human Genetics*, 2021; DOI: 10.1007/s00439-021-02286-z.

Neues Hüftgelenk

Hüftgelenkarthrose ist bei Menschen und Hunden eine nicht ganz unbekannt Krankheit. Hier wird über ein neues Hilfsmittel berichtet, ein textilbasiertes Implantat, das Knorpel aus Stammzellen enthält. Dieses Implantat reduziert die Schmerzen und hat im Falle einer moderaten Arthrose auch eine therapeutische Wirkung. Dieses Verfahren könnte der erste Schritt zu einer präventiven, weniger invasiver Gelenkerneuerung bei Hunden und Menschen sein. Das Implantat kann den beschädigten oder fehlenden Knorpel ersetzen. Es ist eine einzigartige Konstruktion verschiedener Herstellungstechniken aus teils textilen, teils 3D-gedruckten Strukturen, die mit den eigenen Stammzellen des Patienten benetzt werden können. Das Implantat ist so konzipiert, dass es sich im Laufe des Heilungsprozesses auflöst, so dass die Gelenkfunktionen wieder auf das eigene Gewebe des Patienten übertragen wird. In einer Vergleichsstudie wurde festgestellt, dass es den Hunden mit dem Implantat genauso gut oder sogar besser ging als Hunden, die mit einem totalen Gelenkersatz lebten.

Quelle: Bradley, T. Estes, et al.: "Biological resurfacing in a canine model of hip osteoarthritis". *Science Advances*, 2021; 7 (38) DOI: 10.1126/sciadv.abi5918.

Gliome

In dieser Arbeit wurden Gliazellen (Zellen im Gehirn und Rückenmark) untersucht. Wenn diese Zellen auswuchern und Tumore entstehen, nennt man diese Gliome (bei den Hunden Oligodendrogliom, Astrozytom oder unspezifisches Gliom). Die Krankheit ist tödlich, mit einer „Restlebezeit“ von +/- 12 Monate. Die Publikation berichtet, dass von den Gliomzellen mehr Zellen bei der Immunsuppression mitwirken als bisher angenommen. Es wurden in jedem Tumor alle Makrophagen gezählt. Diese Makrophagen werden in pro-inflammatorische M1- und anti-inflammatorischen M2-Makrophagen unterschieden. M1 polarisierte Makrophagen sind also entzündungsfördernd und tumorfeindlich. Die Autoren fanden heraus, dass die Makrophagenpopulation in hochgradigen Gliomen tendenziell in Richtung M2 polarisiert war und überlegen, ob man hier einen Mechanismus hat, um die Gliome des Immunsystem bei den Hunden und ggf. Menschen zu unterdrücken. Die Ergebnisse könnten zur Entwicklung zukünftiger immuntherapeutischen Tumorbehandlungen bei Hunden und Menschen beitragen.

Quelle: Krane, Gregory A., et al.: "Immunohistochemical evaluation of immune cell infiltration in canine gliomas". *Veterinary Pathology*, 2021; 030098582110239 DOI: 10.1177/03009858211023946.

Bakterientherapie

Analog zur Biotherapie wo u.a. Fliegenlarven für die Wundheilung verwendet werden, gibt es die Bakteriotherapie, wo Bakterien für Heilungszwecke verwendet werden. In dieser Studie ging es darum die Verwendung von Katzenbakterien in neuen Therapien für Tier und Mensch zu untersuchen. Die Haut ist von unzähligen Bakterienarten besiedelt, die sehr wichtig für die Gesundheit der Haut, die Immunität und Infektionsbekämpfung sind. Der "Meticillin-resistente *Staphylococcus pseudintermedius*" (MRSP) ist ein neu auftretender Krankheitserreger und kann schwere atopische Dermatitis und Ekzeme verursachen. MRSP kommt häufig bei domestizierten Tieren vor und wird infektiös, wenn das Tier infolge von Krankheit oder Verletzung immungeschwächt ist. Auch bei Menschen kann MRSP gelegentlich auftreten. Das Durchforsten der Hunde- und Katzenbakterien zeigte, dass ein spezieller Katzenbakterienstamm von *Staphylococcus felis* (*S. felis*) besonders gut auf MRSP ansprach, deren Hülle zerstörte und toxische, freie Radikale bildete. *S. felis* hat vier Gene, die für vier verschiedene, antimikrobielle Peptide kodieren. Deshalb ist es schwer dagegen eine Resistenz auszubilden. In der vorliegenden Arbeit wurden Bakterien von gesunden Katzen verwendet, um Hautkrankheiten bei Mäusen zu therapieren. Die Ergebnisse waren so gut, dass eine klinische Studie geplant ist. Quelle: O'Neill, Alan M. et al.: "Antimicrobials from a feline commensal inhibit skin infection by drug-resistant *S. pseudintermedius*". *eLife*, 2021; 10 DOI: 10.7554/eLife.66793.

Corona

Eine neue Studie hat gezeigt, dass Hunde mit der D-Variante (B.1.1.7), der sogenannten Britische Variante von SARS-CoV-2 infiziert werden können. Diese Virusvariante verdrängte schnell die bisherigen Varianten, da sie eine erhöhte Übertragbarkeit und Infektiosität hat. Nach dem heutigen Wissen scheinen die ersten Symptome einer Covid-19 Erkrankung beim Menschen, Atemwegserkrankungen zu sein, dann erst kommen die ersten Zeichen einer Herzerkrankung einschließlich einer möglichen schweren Myokarditis, bevor sich die ersten Antikörper gegen das SARS-CoV-2 Virus bemerkbar machen. Obwohl Covid-19 bei Hunden relativ selten ist, geht man davon aus, dass die SARS-CoV-2 Übertragung von Menschen auf den Hund erfolgt und nicht in der umgekehrten Richtung. Bei den Hunden begann Covid aber mit einer akuten Herzerkrankung mit schwerer Herzmuskelentzündung (Myokarditis).

Quelle: Ferasin, Luca, et al.: "Infection with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in a group of dogs and cats with suspected myocarditis". *Veterinary Record*, 2021; 189 (9) DOI: 10.1002/etr.944

Mitglieder der GKF-Gremien

Vorstand

Vorsitzender
Prof. Dr. Dr. h. c.
Martin S. Fischer
Schaefferstr 9
07743 Jena

1. stellv. Vorsitzender
Dr. Bernd Tellhelm
Frankfurter Straße 108
35392 Gießen

2. stellv. Vorsitzender
Prof. Dr. Peter Friedrich
Altrheinstr. 99
67575 Eich am Rhein

Forschungsausschuss

Prof. Prof. h.c. mult. Dr. Dr.
Bertram Brenig
Tierärztliches Institut
Burckhardtweg 2
37077 Göttingen

Prof. Dr. Dr. h. c.
Martin S. Fischer
Schaefferstr 9
07743 Jena

Prof. Dr. Peter Friedrich
Altrheinstr. 99
67575 Eich am Rhein

Prof. Dr. Andreas Moritz
Frankfurter Str. 126
35392 Gießen

Dr. Bernd Tellhelm
Frankfurter Straße 108
35392 Gießen

Prof. Dr. Jürgen Zentek
Institut für Tierernährung
Königin-Luise-Str. 49
14195 Berlin

Kuratorium

Vorsitzender
Dr. Klaus-Peter Vick
Gartenstr. 12
26122 Oldenburg

stellv. Vorsitzender
Udo Kopernik
Büllesfeld 2a
53773 Hennef (Sieg)

Prof. Dr. Dr. h. c. mult.
Hartwig Bostedt
Moosweg 7
35398 Gießen

Prof. Dr. Ingo Nolte
Rhododendron Weg 7
30559 Hannover

Jörg Bartscherer
VDH
Westfalendamm 174
44141 Dortmund

Detlef Gügel
Kappelstr. 51
90559 Burgthann-Mimberg

Volksbank Köln Bonn eG

BIC: GENODE1BR5

IBAN: DE77380601861001010014



Ich will auch in die GKF

**Werden Sie Mitglied
Gesellschaft zur Förderung kynologischer Forschung**

www.gkf-bonn.de/index.php/aufnahmeantrag.html



**Gesellschaft zur Förderung
Kynologischer Forschung e.V.**

**info@gkf-bonn.de
www.gkf-bonn.de**

