

Aus dem Department für Nutztiere und öffentliches Gesundheitswesen in
der Veterinärmedizin

Institut für Tierernährung und funktionelle Pflanzenstoffe
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. sc. agr. Qendrim Zebeli)

**Futtermittelallergie und Canine Atopische Dermatitis beim
Hund - eine retrospektive Studie**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Nina Diezmann

Wien, Dezember 2020

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Christine Iben Dipl.ECVN

Begutachter: Dr.med.vet. Lucia Panakova Dipl.ECVD

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturrecherche	3
2.1. Hypersensitivität	3
2.1.1 Typ I Soforttyp	3
2.1.2 Typ II Zytotoxische Reaktion	5
2.1.3 Typ III Immunkomplexreaktion	6
2.1.4 Typ IV Spätreaktion	6
2.2 Futtermittelüberempfindlichkeit	7
2.2.1 Futtermittelallergie	8
2.2.2 Futtermittelintoleranz	8
2.2.3 Anatomie und Physiologie der Darmschleimhaut	8
2.2.4 Orale Toleranz	11
2.2.5 Ätiopathogenese der Futtermittelallergie	12
2.2.6 Klinik	14
2.2.7.1 Kutane Symptome	15
2.2.7.3 Aktuelle Testverfahren	21
2.2.8 Therapie	22
2.4. Canine atopische Dermatitis	23
2.4.1 Ätiopathogenese	24
2.4.3 Diagnose	30
2.4.5.1 Allergenvermeidung	36
2.4.5.2 Allergen-spezifische Immuntherapie	38
2.4.5.3 Prävention und Behandlung von Sekundärinfektionen	42
2.4.5.4 Wiederherstellung der Hautbarriere	43
3.1. Auswahlkriterien	50
3.2. Parameter	51
3.3 Einteilung der Symptomatik	51
5. Ergebnisse	57
5.1 Nationale	59
5.2 Symptome	63
5.3 Ausschlussdiät	64
6. Diskussion	66

7. Zusammenfassung	72
8. Summary	74
9. Abkürzungsverzeichnis	77
10. Literaturverzeichnis	78
11. Abbildungsverzeichnis	86

1. Einleitung und Fragestellung

Von Allergien sind nicht nur Menschen betroffen, auch bei Vögeln, Pflanzenfressern, Primaten und domestizierten Tieren sind allergische Reaktionen beschrieben worden (Pali-Schöll et al. 2017, Kap.9, S.109 ff). Die Symptome dieser überschießenden Immunreaktion können von relativ harmlos und mild bis zu schwerwiegenden klinischen Erscheinungsbildern wie Anaphylaxie reichen. Sowohl beim Menschen als auch bei Hund, Katze, Pferd und anderen Spezies ist solch eine schwerwiegende Reaktion als Bestandteil einer atopischen Dermatitis oder Futtermittelallergie möglich (Pali-Schöll et al. 2017, Kap.9, S.109 ff). Die Lebensqualität der oder des Betroffenen kann dadurch massiv beeinträchtigt werden. Die Anzahl der Menschen mit allergischer Erkrankung ist in den letzten Jahren stetig gestiegen, mittlerweile leiden in hochindustriellen Ländern 20-40% der Menschen an Allergien (Wagner und Hunsinger 2016, Kap.1 S.11). Vor allem bei Kindern treten zunehmend allergische Reaktionen gegen Nahrungsmittelbestandteile auf, 3-7 % aller Kinder sind von einer Nahrungsmittelallergie betroffen. Diese legen sich meist im Laufe der Zeit, trotzdem leiden 2 % aller Erwachsenen an einer Nahrungsmittelallergie. Dem relativ seltenen Vorkommen von echten Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen stehen die doch häufiger auftretenden Nahrungsmittelintoleranzen gegenüber, 20-25 % aller Erwachsenen leiden unter einer Intoleranz bestimmter Nahrungsmittelbestandteile (Pali-Schöll et al. 2017, Kap.9, S.109 ff):

Eine ähnliche Entwicklung lässt sich auch bei Hunden feststellen, die auf Graspollen sensibilisiert sind. In den Jahren 1999 bis 2002 waren es 14,4 % Graspollenallergiker, von 2007 bis 2010 waren es 27,7 % auf Graspollen sensibilisierte Hunde (Pali-Schöll et al. 2017, Kap.9, S.109 ff). Laut Hygiene-Hypothese hängt dieser Anstieg an Allergikern möglicherweise mit einer Unterforderung des Immunsystems durch die fehlende Auseinandersetzung mit Parasiten, Infektionen oder Mikroorganismen in unserer zunehmend sterilen Umwelt zusammen. Hierfür spricht, dass Kinder, die mit Geschwistern aufwachsen oder auf einem Bauernhof leben, ein geringeres Risiko haben eine Allergie zu entwickeln. Auch Hunde, die häufiger im Wald spazieren gehen oder in Mehrhunde- oder Mehrkatzenhaushalten in ländlicher Umgebung leben, leiden weniger oft unter einer Umweltallergie (Wagner und Hunsinger 2016, Kap.1, S.11). Andererseits könnte diese Zunahme an allergischen Reaktionen daran liegen, dass die Gesellschaft mittlerweile für das Thema sensibilisiert wurde und Hypersensitivitäten häufiger erkannt und diagnostiziert werden.

Diese Diplomarbeit soll herausfinden, ob in den letzten Jahren vermehrt Besitzer dazu bereit waren, Futtermittelallergien und/oder Unverträglichkeiten sowie Canine Atopische Dermatitis (CAD) diagnostisch aufzuarbeiten. Außerdem sollte festgestellt werden, wie sich diese in diesen Fällen äußerten und ob sich Zusammenhänge mit bestimmten Merkmalen wie Rassezugehörigkeit oder Geschlecht finden lassen.

Hierfür wurden Daten aller Hunde aus dem Tierspitalinformationssystem (TIS), die an der Veterinärmedizinischen Universität Wien von 01.01.2005 bis zum 12.03.2019 als Patienten vorstellig wurden und den Suchparametern entsprachen, ausgewertet. Des Weiteren wurden mittels Literaturrecherche die Begriffe Futtermittelallergie, Futtermittelunverträglichkeit und Canine Atopische Dermatitis (CAD) definiert und erarbeitet, wie diese diagnostiziert und voneinander abgegrenzt werden können sowie welche aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bestehen.

2.Literaturrecherche

2.1. Hypersensitivität

Hypersensitivität ist eine veränderte Reaktionsbereitschaft des Immunsystems auf ein spezifisches Antigen. Diese führt zu pathologischen Reaktionen, wenn das auf das spezifische Antigen sensibilisierte Individuum in Kontakt mit diesem Antigen gerät. Die so hervorgerufenen Reaktionen sind zwar fehlgeleitet, unterscheiden sich im Grunde aber nicht von einer normalen Immunantwort. Schadet die Immunreaktion dem Individuum, spricht man von einer Hypersensitivitätsreaktion, ist die Immunantwort gutartig, spricht man von Immunität. Einer solchen unangebrachten Immunreaktion geht immer eine Sensibilisierungsphase voraus, in der das Immunsystem des Individuums sich mit dem Antigen auseinandergesetzt hat (Zachary und McGavin 2012, Kap. 5, S.258).

Es lassen sich verschiedene immunologische Reaktionsmechanismen beschreiben (Saloga et al. 2006, Zachary und McGavin 2012, Kap. 5, S.258):

- Typ I Soforttyp
- Typ II zytotoxische Reaktion
- Typ III Immunkomplexreaktion
- Typ IV verzögerte Reaktion

2.1.1 Typ I Soforttyp

Freigesetzte Allergenmoleküle geraten in Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten des Gastrointestinal- oder Respirationstraktes. Die anschließenden Mechanismen beruhen auf einer vorangehenden Sensibilisierungsphase und einer Auslösephase. Die im nachfolgenden beschriebenen Prozesse spielen sich in Sekunden bis Minuten ab (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011). Um in die Schleimhaut zu diffundieren sollte das Allergen nicht zu groß und gut wasserlöslich sein, sowie eine gewisse Stabilität besitzen (Wagner und Hunsinger 2016, Kap. 1, S. 12).

Nun werden die Allergene von den im ganzen Körper als Wächterzellen positionierten unreifen dendritischen Zellen durch Endozytose, Makropinozytose oder Phagozytose aufgenommen (Saloga et al. 2006).

Die Allergenmoleküle werden prozessiert und die dabei generierten Peptide werden an der Plasmamembran exprimierten major histocompatibility complex-II (MHC-II) und MHC I-Komplexen präsentiert. Die unreifen dendritischen Zellen verlassen das Gewebe und wandern als heranreifende migratorische dendritische Zellen in örtliche Lymphknoten (Saloge et. al. 2006).

Während des Transportes reifen sie zu sogenannten interdigitierenden dendritischen Zellen aus und präsentieren anschließend durch ihre MHC-Komplexe den naiven T-Lymphozyten das aufgenommene Antigen und aktivieren diese mit Hilfe kostimulatorischer Signale (Saloga et al. 2006). Eine Aktivierung dieser T-Zellen führt nach wiederholtem Antigenkontakt zur Differenzierung von T-Helferzellen des Typ 0 (T_{H0}) überwiegend hin zu T-Helferzellen des Typ 2 (T_{H2} - Zellen) , aber auch T-Helferzellen des Typ 1 (T_{H1} -Zellen), die dann über das Blut im Organismus verteilt werden. T_{H2} -Zellen produzieren unter anderem Interleukin 5 und Interleukin 4, so werden eosinophile Granulozyten und Makrophagen angelockt, aktiviert und ihr Überleben im Gewebe verlängert. Zusätzlich werden Bindegewebszellen zur Produktion von Chemokinen, die eosinophile Granulozyten und Entzündungszellen anlocken, angeregt. Die Einwirkung der T- Zellen auf das Epithel führt zur Produktion von Faktoren, die für das Überleben von Basophilen und Mastzellen wesentlich sind. Darüber hinaus leitet die Aktivierung von B-Lymphozyten durch T-Helferzellen bei einem Überwiegen der T_{H2} -Zytokine Interleukin 4 und 13 einen Immunglobulinklassenwechsel hin zur Produktion von Immunglobulin E (IgE) ein. Die vermehrte Freisetzung von IgE der gleichen Spezifität führt zur Aktivierung und Degranulation von Mastzellen (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011).

Diese Mastzellaktivierung wird während der Sensibilisierungsphase dadurch vorbereitet, dass IgE-Antikörper der gleichen Spezifität mit ihren Fc-Anteilen an $Fc\epsilon$ -Rezeptoren der Mastzellen binden (Saloga et al. 2006). Zu einer Degranulation führt das Binden der Mastzell-ständigen IgE nach Erkennung relevanter Allergene mit diesen und vor allem die anschließende Kreuzvernetzung der $Fc\epsilon$ -Rezeptoren (Zachary und McGavin 2012, Kap. 5, S. 260). Harmlose, winzige Antigene können so plötzlich eine Abwehrreaktion in Gang bringen. Die nun ausgeschütteten Mastzellgranula sind mit proinflammatorischen Produkten geladen, deren Zielstrukturen unter anderem Gefäße, Nerven und glatte Muskulatur sind (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011). Zusätzlich löst die Vernetzung der $Fc\epsilon$ -Rezeptoren die Abspaltung von Fettsäuren aus der Zellmembran der Mastzellen aus, große Mengen Arachidonsäure werden freigesetzt. Diese wiederum wird abgebaut, wodurch Leukotriene und Prostaglandine gebildet werden (Zachary und McGavin 2012, Kap. 5, S.260).

Durch diese Mechanismen kommt es zur Verstärkung der T_{H2} -Antwort, zu Vasodilatation, Bronchokonstriktion, Eosinophilenaktivierung, Endothelzellaktivierung und somit zu den typischen allergischen Symptomen wie Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut, gastrointestinale Beschwerden und Atemnot. Beispiele für IgE-vermittelte Reaktionen des Soforttyps sind die systemische Anaphylaxie, Asthma bronchiale und Nahrungsmittelallergien (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011).

2.1.2 Typ II Zytotoxische Reaktion

Autoreaktives IgG bindet an zell- oder matrixassoziiertes Antigen und aktiviert das Komplementsystem über den klassischen Weg durch Bindung und Aktivierung von Komplementfaktoren (C1, C2, C4) (Saloga et al. 2006). Hierbei entsteht nach proteolytischer Spaltung dieser Komplementfaktoren schließlich ein Enzym, die C3/C5-Convertase, welche wiederum die Komplementfaktoren C3 und C5 spalten kann. Das dabei entstehende Produkt C3b markiert die Antigene für die Fresszellen, die das Antigen anschließend phagozytieren (Engelhardt und Breves 2005, Kap.10, S. 216). Allerdings kann die Phagozytose auch durch Bindung IgG-beladener Antigene an Fc γ - Rezeptoren von Monozyten oder neutrophilen Granulozyten ausgelöst werden. Das durch Spaltung von C5 entstandene Produkt C5b lagert sich an die Membran an und aktiviert den Membranangriffskomplex, mit Hilfe zusätzlicher Komplementfaktoren (C6 bis C9) werden Poren in der Membran gebildet (Saloga et al. 2006, Engelhardt und Breves 2005, Kap. 10, S. 216).

Dies führt zu einem Verlust von Protonen und Energie, die Zelle ist nicht mehr in der Lage die Homöostase aufrecht zu erhalten und wird durch eindringende Enzyme zerstört. Ebenfalls bei der Spaltung entstanden sind C3a und C5a, sie fungieren als Mediatoren, die neutrophile Granulozyten und Monozyten anlocken, dadurch wird die Abwehrreaktion verstärkt (Engelhardt und Breves 2005, Kap. 10, S.216).

Nach Auswanderung in das Gewebe werden Zytokine, reaktive Sauerstoffmetabolite, gewebeschädigende lysosomale Enzyme und nach Aktivierung des Arachidonsäure-Stoffwechsels weitere proinflammatorische Moleküle wie Prostaglandine oder Leukotriene aktiviert (Saloga et al. 2006).

Beispiele für eine zytotoxische Reaktion sind Medikamentenunverträglichkeiten, autoimmunhämolytische Anämien, Vitiligo, idiopathischer Morbus Addison und Myasthenia gravis (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011).

2.1.3 Typ III Immunkomplexreaktion

Grundlage der Immunkomplexreaktion ist auch hier die Bindung von IgG an ein Antigen, allerdings richtet sich diese Reaktion im Gegensatz zur zytotoxischen Reaktion gegen lösliche Antigene. Große Immunkomplexe werden rasch durch Makrophagen eliminiert. Entstehen in einem Antikörper- oder Antigenüberschuss aber kleine oder mittelgroße Immunkomplexe, oder ist die Immunkomplex-Elimination gestört, werden diese nicht erkannt und nicht phagozytiert. So können pathologische Zustände ausgelöst werden, jede weitere Antigenkonfrontation löst innerhalb von Stunden Beschwerden aus. Die löslichen Immunkomplexe können lokal begrenzt oder systemisch auftreten. Sie aktivieren auf Endotheloberflächen das Komplementsystem, was zur Anlockung von Entzündungszellen und Aktivierung Fc- und komplementrezeptortragender Zellen wie Makrophagen, Mastzellen und neutrophiler Granulozyten führt. Gewebeuntergänge und Zerstörung umliegender Strukturen sind die Folge. Beispiele für eine lokale Immunkomplexkrankheit sind rheumatoide Arthritis, exogen allergische Alveolitis und akute postinfektiöse Glomerulonephritis (Saloga et al. 2006, Schütt und Bröker 2011).

2.1.4 Typ IV Spätreaktion

Die Spätreaktion ist eine zellvermittelte allergische Reaktion, verursacht durch T-Zellen und verstärkt durch Entzündungszellen. Die Sensibilisierung der T-Lymphozyten und das Eindringen der Entzündungszellen nehmen eine gewisse Zeit in Anspruch, deshalb spricht man von einer Allergie vom verzögerten Typ. Auslösende Allergene sind in der Regel Haptene, also Substanzen die erst nach Bindung an Proteinträgersubstanzen zu vollständigen Antigenen werden. Haptene an sich werden vom Immunsystem oft nicht erkannt, da sie zu klein sind (Schütt und Bröker 2011). Nach Reaktion der Allergene mit körpereigenen Proteinen werden diese modifizierten Peptide von T-Zellen als Antigen erkannt (Schütt und Bröker 2011, Saloga et al. 2006)

Bei Antigenkontakt über die Haut oder den Darm reagieren T-Gedächtniszellen mit Produktion von Interferon γ und Interleukin 17, Epithelzellen produzieren gleichzeitig Interleukin 1, Interleukin 6, Tumornekrosefaktor und Chemokine. Das lockt Entzündungszellen an, im Falle einer Kontaktdermatitis bildet sich ein gemischtzelliges Infiltrat, das als Ekzem sichtbar wird. Beispiele für eine allergische Reaktion sind die schon genannte Kontaktdermatitis, aber auch Nahrungsmittelbestandteile scheinen bei gewissen Patienten neben oder anstatt einer Typ-1- Reaktion auch eine Typ-IV-Reaktion hervorzurufen (Schütt und Bröker 2011, Saloga et al. 2006).

Der Körper reagiert also mit einer Vielzahl verschiedener Mechanismen auf Antigene, den beschriebenen Reaktionsmechanismen ist hierbei die Beteiligung des Immunsystems gemein. Unerwünschte Reaktionen können allerdings auch ohne Beteiligung des Immunsystems erfolgen.

2.2 Futtermittelüberempfindlichkeit

Der Begriff Futtermittelüberempfindlichkeit fasst mehrere verschiedenartige Krankheiten zusammen, die sich klinisch durch kutane und/oder gastrointestinale Symptome manifestieren und durch die Aufnahme eines Futtermittels verursacht werden, welches bei gesunden Tieren keine unerwünschte oder pathologische Reaktion hervorruft. Diese können immunologischen oder nicht-immunologischen Ursprungs sein (Noli et al. 2014 S.304, Biourge et al. 2006). Da in beiden Fällen ähnliche Symptome und Befunde vorliegen können, ist eine Unterscheidung zwischen immunologisch bedingter und nicht-immunologisch bedingter Futtermittelüberempfindlichkeit sehr schwierig (Steiner et al. 2011 S.321).

immunologische Reaktion	nicht – immunologische Reaktion
Nahrungsmittelallergie	Nahrungsmittelintoleranz
<ul style="list-style-type: none"> • IgE-vermittelt • nicht IgE-vermittelt 	<ul style="list-style-type: none"> • Idiosynkrasie • Intoxikation • Metabolisch

Abbildung 1: Übersicht über die möglichen von Noli et al. (2014) beschriebenen Ursachen einer Futtermittelüberempfindlichkeit.

2.2.1 Futtermittelallergie

Eine Futtermittelallergie ist eine Erkrankung mit Hypersensibilitätsreaktionen gegenüber Nahrungsmittelallergenen, nach der Nahrungsaufnahme erfolgt eine immunologische Reaktion (Noli et al. 2014 S.304, Steiner et al. 2011 S.321). Auslöser sind hierbei Allergene mit genau definierter biologischer Struktur, meist Glycoproteine oder Eiweiße mit einer Masse von 5.000 bis 100.000 Dalton (Wagner und Hunsinger 2016, Kap.1, S.11).

2.2.2 Futtermittelintoleranz

Bei einer Futtermittelintoleranz spielt das Immunsystem keine ätiopathogenetische Rolle, sie ist also eine nicht immunologische Reaktion auf Futtermittel oder Zusatzstoffe. Es sind mehrere Arten der Futtermittelintoleranz bekannt, so kann sie metabolisch bedingt sein, durch Intoxikationen verursacht werden oder sie ist idiosynkratisch. Eine metabolisch bedingte Futtermittelintoleranz kann auf das Fehlen bestimmter Verdauungsenzyme zurückzuführen sein, z.B. eine Laktoseintoleranz aufgrund des Fehlens des Enzyms Laktase. Bei einer durch Intoxikationen auftretenden Futtermittelintoleranz spielen im Futter enthaltene Bakterien und Pilze oder deren Toxine eine Rolle (Noli et al. 2014 S.304, Steiner et al. 2011 S.321).

Unter einer idiosynkratischen Futtermittelintoleranz versteht man eine abnorme Reaktion auf Futtermittelbestandteile, z.B. auf Histamin (Noli et al. 2014, Steiner et al. 2011 S.321).

2.2.3 Anatomie und Physiologie der Darmschleimhaut

Die Darmschleimhaut spielt eine wichtige Rolle als Schutzschicht zwischen der Außenwelt und dem Körperinneren, als Ort der Reabsorption und Synthese von Verdauungsenzymen sowie bei der Entwicklung der oralen Toleranz (Noli et al. 2014 S.305, Liebich 2010). Sie steht in ständigem Kontakt zu aufgenommenen Nahrungsbestandteilen und hat die wichtige Aufgabe, zwischen für den Organismus nützlichen und potenziell schädlichen Substanzen zu unterscheiden. Dafür stehen der Darmschleimhaut verschiedene immunologische und nicht-immunologische Mechanismen zur Verfügung (Noli et al. 2014 S.305, Steiner et al. 2011 S.322). Um diese zu begreifen, muss zuerst der Grundaufbau der Darmschleimhaut und deren physiologische Funktion verstanden werden.

Die Schleimhautschicht des Darmes (Tunica mucosa) besteht aus der Drüsenschleimhaut (Tunica mucosa glandularis), die sich gegenüber dem Unterschleimhautgewebe, der Tela submucosa, durch eine Lamina muscularis, bestehend aus glatten Muskelzellen, abgrenzt. Die Tunica mucosa glandularis setzt sich aus einem einschichtig hochprismatisches Epithel, einer darunter gelegenen Trägerschicht aus lockerem Bindegewebe mit Drüsen, der Lamina propria mucosae, und der angrenzenden Lamina muscularis mucosae zusammen. Die innere Oberfläche des Darms wird durch permanente Falten (Plicae), Darmzotten (Villi) und Mikrovillibesatz der Enterozyten um ein Vielfaches vergrößert (Liebich 2010).

Die Darmschleimhaut ist nicht nur von Ausstülpungen, sondern auch von Einstülpungen (Krypten) in die Lamina propria mucosae gekennzeichnet, deren Ursprung in den unverzweigten, geraden und schlauchförmigen Darmdrüsen liegt (Lieberkühn Drüsen) (Liebich 2010).

Die am Grund der Drüsen befindlichen Epithelzellen teilen sich kontinuierlich, so schieben sich die Tochterzellen bis zur Zottenspitze vor und ersetzen dort abgeschilferte oder geschädigte Epithelzellen der Zotten. Das Darmepithel (Epithelium mucosae) wird durch verschiedene Zellformen gebildet, unter anderem von mit Mikrovilli besetzten einschichtig hochprismatischen Enterozyten, die von einer dicken Mukusschicht überzogen und untereinander durch sogenannte gap junctions verbunden sind. Zusammen mit den Becherzellen und sogenannten M-Zellen bilden sie die epitheliale Deckschicht der Zotten und Krypten (Liebich 2010).

Die Enterozyten sind an der Synthese und Reabsorption von Verdauungsenzymen beteiligt, ihre Mikrovilli werden durch eine Glykokalix überzogen, einer Außenschicht, die nicht durch proteolytische oder mukolytische Enzyme aufgelöst werden kann und eine Schutzfunktion erfüllt. Auch der durch die Becherzellen sezernierte Schleim wirkt zytoprotektiv, denn das enthaltene Lysozym ist bakterizid. Darüber hinaus werden die Rezeptoren von Mikroorganismen von Schleim besetzt und Toxine werden gebunden, so ist ein Anheften an die Epitheloberfläche nicht möglich. M-Zellen werden aufgrund ihrer Struktur so benannt, sie haben eine basolaterale mikro-(M)-gefaltete Struktur, Mikrovilli fehlen (Liebich 2010, Schütt und Bröker 2011). Im Gegensatz zu den Enterozyten sind sie nicht mit einer Glykokalix überzogen, eine Produktion von Schleim findet nicht statt. Ihre Aufgabe liegt in der Endozytose oder Phagozytose von Substanzen, die sie in Vesikeln zur Basalmembran transportieren und dort in den Extrazellularraum entlassen (Liebich 2010, Schütt und Bröker 2011).

Endokrine Zellen in den Krypten, deren Wirkstoffe die Abgabe von Verdauungsenzymen und Darmmotorik beeinflussen können, vervollständigen das Epithelium mucosae. Grundlage für die Darmzotten bildet die Lamina propria mucosae aus lockerem Bindegewebe, in die die Krypten hineinragen. Das Bindegewebe zwischen den Darmdrüsen schließt Blut- und Lymphgefäße, Myofibroblasten, Nervenfasern, Muskelzellen und Immunzellen sowie lymphoretikuläres Gewebe in unterschiedlicher Dichte ein. Diese lymphoretikulären Zellsysteme der Darmschleimhaut werden unter dem Begriff GALT (gut-associated lymphoid tissue) zusammengefasst und beinhalten T- und B-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, Plasmazellen, Mastzellen, neutrophile Granulozyten und eosinophile Granulozyten. Organisierte lymphoide Strukturen, die sich meist unterhalb der M-Zellen finden, werden Peyer'sche Plaques genannt und sind auch Teil des GALT (Liebich 2010, Schütt und Bröker 2011).

Die dendritischen Zellen nehmen dort die von den M- Zellen freigesetzten bakteriellen Antigene auf und präsentieren sie den T-Lymphozyten. Allerdings können sie auch Antigene direkt aus dem Lumen aufnehmen, in dem sie mit ihren Fortsätzen nach außen ragen. Um die Barrierefunktion des Darmepithels dabei nicht zu stören, bilden sie tight junctions zu den benachbarten Epithelzellen aus. Intraepitheliale spezialisierte Lymphozyten, natürliche Killerzellen, schicken gestresste oder infizierte Epithelzellen, die sie anhand derer veränderter MHC-I Moleküle erkennen, in Apoptose, ohne dabei eine Entzündung zu verursachen. So wird die Integrität der Grenzschicht nach außen aufrechterhalten (Liebich 2010, Schütt und Bröker 2011).

Ein weiterer wichtiger Abwehrmechanismus besteht im aktiven Transport von IgA als dominierendes Immunglobulin der Schleimhäute auf die mucosale Oberfläche. Nach der Bildung durch B-Lymphozyten in der Lamina propria mucosae werden zwei Monomere des IgA über eine J-Kette zu einem Dimer verbunden. Dieses Dimer kann nun transepithelial in das Lumen transportiert werden. Hierzu bindet IgA zuerst auf der basolateralen Seite der Epithelzellen an einen Fc-Rezeptor, dem Poly-Ig-Rezeptor, ein Teil dieses Poly-Ig-Rezeptors bleibt dabei am IgA-Molekül haften und schützt als sogenannte sekretorische Komponente das Molekül vor proteolytischem Abbau. Dann wird das sIgA-Molekül aktiv durch die Zelle transportiert und an der luminalen Seite abgegeben, die Sekretion von IgA erfolgt durch proteolytische Spaltung des Poly-Ig Rezeptor-Restes auf der Oberfläche der Epithelzelle. Im Lumen verhindert sIgA die Anheftung von Pathogenen an das Epithel (Engelhardt und Breves 2005 S.222, Schütt und Bröker 2011).

Die Aufgabe des IgA besteht in der Neutralisierung, das Komplementsystem wird nicht aktiviert. Sind Infektionserreger bereits durch das Darmepithel in die Lamina propria mucosae eingedrungen, werden sie hier an IgA gebunden und zurück in das Darmlumen transportiert. Zusätzlich spielt die kommensale Darmflora eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr des Darmes, schließlich werden Pathogene kompetitiv durch Schleimhautbesiedelung und Nährstoffentzug durch die intestinale Mikroflora gehemmt. Gegenüber dieser Bakterienflora im Darm herrscht physiologischerweise mukosale Toleranz, wird diese durchbrochen können sich chronisch-entzündliche Darmerkrankungen entwickeln (Engelhardt und Breves 2005 S.214, S.222, Schütt und Bröker 2011).

Neben der kompetitiven Hemmung pathogener Keime hat die kommensale Darmflora auch einen signifikanten Einfluss auf die Struktur des Darmepithels sowie auf die Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Außerdem werden toxische Substanzen resorbiert und entgiftet und die intestinale Absorption von Ammoniak und Aminen durch gesteigerte bakterielle Proteinsynthese reduziert. Durch bakterielle Fermentation komplexer Kohlenhydrate im Dickdarm werden kurzkettige Fettsäuren gebildet, diese beeinflussen die intestinale Motilität und liefern Enterozyten Energie (Blake und Suchodolski 2016, Saloga et al. 2006).

Zusammengefasst lässt sich also feststellen, dass eine Vielzahl von Mechanismen eine anatomisch und physiologisch intakte Darmschleimhaut garantieren und das intestinale Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Erkennung und Beseitigung von Pathogenen spielt.

2.2.4 Orale Toleranz

Damit nicht auf die große Vielfalt der Nahrungsmittelallergene, denen der Darm täglich ausgesetzt ist, mit einer Immunantwort reagiert wird, ist die Entwicklung einer oralen Toleranz von großer Bedeutung. Die Entwicklung der oralen Toleranz beginnt schon perinatal und beansprucht einen gewissen Zeitraum (Schütt und Bröker 2011, Noli et al. 2014 S.305). Unter oraler Toleranz wird die lokale und systemische aktive Unterdrückung der Immunantwort auf Antigene, die zuvor oral aufgenommen wurden, verstanden. Im Zustand der oralen Toleranz wird also nicht auf harmlose Stimuli, wie Nahrungsmittelbestandteile reagiert.

Komplexe Interaktionen von Immunzellen und molekularen Komponenten im Darm assoziierten lymphoiden Gewebe (GALT) bilden dafür die Grundlage (Agnastou und Clark 2016, Miranda et al. 2015).

Oft findet schon durch die Verdauung eine Reduzierung der Allergenität von Antigenen statt. Eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber der Verdauung oder die Anwesenheit bestimmter biochemischer Faktoren können die Allergenität wiederum erhöhen und die orale Toleranz durchbrechen. Überstehen die Proteine den niedrigen pH-Wert und die proteolytischen Enzyme des Magens, erreichen sie den Dünndarm als intakte Proteine oder große immunogene Peptide. Diese werden von IgA und IgG gebunden und in die Lamina propria transportiert. Enterozyten spielen bei der Aufnahme von Antigenen auch eine Rolle, sie können diese Antigene T-Zellen präsentieren (Agnastou und Clark 2016).

Ein kostimulatorisches Signal fehlt hierbei, dadurch erhalten die T-Lymphozyten ein tolerantes Signal. Kleinere Moleküle (< 600 Dalton) können möglicherweise die Schlussleiste der Enterozyten passieren und durch Exosomen in die Lamina propria transportiert werden. Antigene können auch durch M-Zellen zu Peyer Plaques transportiert werden oder von dendritischen Zellen, die sich in der Lamina propria befinden und die in das Darmlumen hineinragen, aufgenommen und aus dem Lumen transportiert werden. Anschließend wandern die mit Antigen beladenen Zellen zu mesenterialen Lymphknoten und induzieren dort die Differenzierung von naiven T-Lymphozyten zu regulatorischen T-Lymphozyten (T_{reg}). Dendritische Zellen begünstigen diese Differenzierung durch Antigenpräsentation mittels ihres MHC II-Rezeptors und der gleichzeitigen Sekretion von Zytokinen wie transformierendem Wachstumsfaktor β (TGF β) und Retinsäure. Regulatorische T-Lymphozyten kehren unter dem Einfluss von Retinsäure in die Lamina propria des Darmes zurück und bringen dort dendritische Zellen dazu, Interleukin 27 zu sekretieren, welches regulatorische T-Zellen des Typ 1 veranlasst Interleukin 10 zu produzieren (Agnastou und Clark 2016, Miranda et al. 2015, Saloga et al. 2006).

Unter dem Einfluss von Interleukin 10 wird die Proliferation regulatorischer T-Zellen gefördert und Entzündungsreaktionen werden inhibiert. Immunsuppressive Zytokine und regulatorische Zellen führen schlussendlich dazu, dass die Toleranz gegenüber den Entzündungsreaktionen überwiegt (Agnastou und Clark 2016, Miranda et al. 2015, Saloga et al. 2006).

2.2.5 Ätiopathogenese der Futtermittelallergie

Der Verlust oder die Beeinträchtigung der natürlichen oralen Toleranz können zu einer echten immunologischen Reaktion und darauffolgenden intestinalen Allergie führen (Saloga et al. 2006, Noli et al. 2014 S.305).

Mechanismen, die pathologische Immunantworten verhindern sollen wie die Mukusschicht, sekretorisches IgA, angeborene Abwehrmechanismen, erworbene Immunabwehr und orale Toleranz werden beeinträchtigt oder außer Kraft gesetzt (Saloga et al. 2006, Noli et al. 2014, S. 305).

Die am besten erforschte Reaktion ist die des Soforttyps. Wie schon in vorhergehenden Kapiteln besprochen wird hier antigenspezifisches IgE produziert, welches letztendlich an Mastzellen bindet und bei Antigenkontakt zu einer Kreuzvernetzung der Fcε-Rezeptoren führt (Noli et al. 2014, S.305,).

Bei der dadurch ausgelösten Degranulation der Mastzellen werden proinflammatorische Substanzen, unter anderem Histamin freigesetzt, die zur Infiltration weiterer Entzündungszellen, zu veränderter Peristaltik und zu erhöhter Flüssigkeits- und Schleimproduktion führen. Geraten aufgrund der erhöhten Permeabilität der Darmwand Allergene in die Blutbahn und binden an kutane Mastzellen, oder Entzündungsmediatoren intestinaler Mastzellen zirkulieren im Blut, können auch Hautsymptome auftreten. Zytokine und andere Entzündungsmediatoren aktivierter Mastzellen locken eosinophile Granulozyten an, die in die Darmschleimhaut einwandern (Noli et al. 2014, S.305-306). Eine akute Inflammation mit möglicherweise verzögerten weiteren Symptomen ist die Folge. Neben der Sofortreaktion können auch eine Spätreaktion oder Immunkomplexreaktion Ursache klinischer Symptome sein, die 24 bis 72 Stunden nach Aufnahme des Nahrungsmittels auftreten (Noli et al. 2014, S.306). Typische Auslöser dieser Mechanismen sind meist Glykoproteine, deren allergenes Potential von ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften, ihrem Molekulargewicht, ihrer Löslich- und Verdaubarkeit sowie der Fähigkeit, die intestinale Mukosa zu passieren (Noli et al. 2014, S.306). Zu den häufigen Allergenen bei Hunden die in Australien, Europa oder Nordamerika leben, zählen Rindfleisch, Milchprodukte, Huhn, Lamm und Weizen. Bei Katzen sind es Rindfleisch, Huhn und Fisch (Mueller et al. 2016, S.3). Manche Autoren sehen auch Konservierungsstoffe oder Farbstoffe in kommerziellem Futter als mögliche Allergene an (Noli et al. 2014, S.306).

Ein Phänomen, das die Identifizierung der auslösenden Substanzen erschwert, tritt bei gemeinsamer Verarbeitung und Erhitzung von Kohlenhydraten und Proteinen auf (Noli et al. 2014, S.306). Patienten, die auf die einzelnen Komponenten nicht reagiert hatten, reagierten nun durch die veränderte Molekularstruktur auf die gemeinsam verarbeiteten Produkte (Noli et al. 2014, S:306).

Bei allergischen Tieren können sich im Laufe ihres Lebens weitere Überempfindlichkeiten entwickeln, insbesondere wenn gleichzeitig eine atopische Dermatitis vorliegt, Nahrungsmittelallergene können diese Atopie verstärken (Noli et al. 2014, S.306).

2.2.6 Klinik

Klinisch sind eine Futtermittelallergie und eine Futtermittelintoleranz nicht voneinander zu unterscheiden, deshalb werden im Folgenden die Begriffe Futtermittelallergie und Futtermittelüberempfindlichkeit synonym sowohl für Futtermittelallergie als auch Futtermittelintoleranz verwendet.

Das Alter beim Auftreten erster klinischer Symptome einer Futtermittelintoleranz kann variieren, in der Regel treten Symptome bei sehr jungen Tieren früher (< 6 Monate) oder bei älteren Tieren später (5-6 Jahre) als bei der atopischen Dermatitis auf. Prädisponierend können hier immunologische Ungleichgewichte aufgrund zu früher Entwöhnung, gastro-intestinale Störungen im Welpenalter wie intestinale Parasiten oder Gastroenteritiden und das Vorliegen einer atopischen Dermatitis wirken (Noli und Ghibauda 2010 S.108, Noli et al. 2014 S:306).

Kutane Symptome treten häufiger als gastrointestinale Beschwerden auf, oft sind die gastrointestinales Symptome mit Hautbeschwerden assoziiert. Nicht-saisonaler Juckreiz variabler Intensität und unterschiedlicher Lokalisation gilt als klassisches Symptom (Noli et al. 2014, S.306). Der Juckreiz kann generalisiert oder sehr ähnlich der atopischen Dermatitis an Extremitäten, Achseln, Beugen von Ellenbogen und Sprunggelenken, im Gesicht (perioral, periokulär), an den Ohren und an den Leisten auftreten. Sehr häufig kommt es durch Lecken und Selbsttrauma zu Erythemen, selbstinduzierter Alopezie, Lichenifikation, Hyperpigmentation und seltener zu einer papulösen Dermatitis. Sekundärinfektionen durch Bakterien oder Hefepilze können das klinische Bild verschlimmern, oberflächliche Pyodermie und Malassezien-Dermatitis sind die Folge. In fast allen Fällen treten rezidivierende mono- oder bilaterale Otitiden auf (Noli et al. 2014, S.306, Noli und Ghibauda 2010 S.111)).

Häufig wird in der Literatur perianaler Juckreiz bzw. Juckreiz im Bereich des Perineums erwähnt, Mueller und Olivry (2017) konnten dies aber nicht bestätigen.

Juckreiz als häufigstes Symptom, generalisiert oder im Bereich der Ohren, Extremitäten und des Abdomens auftretend wurden allerdings auch in ihrem Artikel beschrieben (Olivry und Mueller 2019).

Gastrointestinale Beschwerden können sich in unspezifischen, oft chronischen Symptomen wie Durchfall, Vomitus, Gewichtsverlust, Meteorismus, Bauchschmerzen, Darmgeräuschen, häufigem Stuhlabsatz (> 3 mal pro Tag), intermittierenden oder chronischen Flatulenzen und weichem Stuhl äußern (Noli et al. 2014, S.306-307, Noli und Ghibauda 2010 S.111, Steiner et al. 2011 S.323-324). Seltener wird von Konjunktivitis, Anaphylaxie, Niesen und Symmetrischer Lupoiden Onychitis (SLO) in Zusammenhang mit einer Futtermittelüberempfindlichkeit berichtet (Mueller und Olivry 2018).

2.2.7 Diagnose

Da sowohl die kutanen als auch die gastrointestinalen Symptome allenfalls eine Verdachtsdiagnose erlauben, ist ein strukturiertes Vorgehen beim Erstellen der Diagnose und dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen wichtig.

2.2.7.1 Kutane Symptome

Wird ein Patient mit primärem Juckreiz vorgestellt, erfolgt zuerst eine gründliche Allgemeinuntersuchung, um die Art und Lokalisation der Hautveränderungen festzustellen, denn diese können schon erste Hinweise geben.

Ektoparasitosen sollten ausgeschlossen werden, denn insbesondere ein Befall mit *Sarcoptes scabiei* zählt zu den Differentialdiagnosen für primären Juckreiz bei Hunden in jedem Alter. Eine Demodikose lässt sich meist gut mit Hilfe der Untersuchung der tiefen Hautgeschabsel nachweisen, Sarkoptesräude kann in etwa 50 % der Fälle mittels oberflächlicher Hautgeschabsel erkannt werden. Ein negatives Hautgeschabsel schließt eine Sarkoptesräude nicht aus (Noli et al. 2014 S.308., Noli und Ghibauda 2010 S.98, Mueller 2007). Deshalb ist eine antiparasitäre Therapie mit einem wirksamen Präparat auch bei einem negativen Ergebnis der nächste Schritt. Eine Flohbissallergie, die sich im Unterschied zur atopischen Dermatitis oder der Futtermittelüberempfindlichkeit mit Juckreiz in der hinteren Körperhälfte zeigt, wird durch die antiparasitäre Therapie mit abgeklärt (Noli und Ghibauda 2010 S:113, Mueller 2007).

Mittels direkter Abklatschpräparate oder eines Tesafilmabklatsches lassen sich bakterielle Infektionen und Hefepilzinfektionen identifizieren. Diese können sekundär durch den Juckreiz und die Selbsttraumatisierung herbeigeführt oder durch eine andere Grunderkrankung hervorgerufen worden sein, bedürfen in jedem Fall aber auch im weiteren diagnostischen Vorgehen einer Behandlung. Ist nach der Behandlung der Infektion kein Juckreiz mehr vorhanden, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit andere Grunderkrankungen, wie endokrinologische Erkrankungen, saisonale CAD oder eine idiopathische Pyodermie die Ursache gewesen (Noli und Ghibardo 2010 S.21, Mueller 2007).

Zeigte sich bisher keine oder nur kaum eine Besserung der Symptome folgt eine Ausschlussdiät. Diese ist nach Behandlung möglicher Sekundärinfektionen und bei nicht-saisonalen Juckreiz sinnvoll (Peters 2015, S. 155). So kann eruiert werden, ob eine Futtermittelallergie oder -intoleranz Grundlage des Problems ist (Noli und Ghibardo 2010 S.111, Mueller 2007).

Bei der Durchführung einer Ausschlussdiät sind mehrere Aspekte zu beachten. Zuerst sollte bedacht werden, welche Komponenten man hierfür wählt. Wichtig ist es, Inhaltsstoffe zu wählen, die dem Immunsystem bisher unbekannt sind. Dies gestaltet sich je nach Ernährungsgewohnheiten und Vorgeschichte des Patienten zuweilen kompliziert (Noli et al. 2014 S.307). Der Patientenbesitzer oder die Patientenbesitzerin kann auf industriell hergestellte Alleinfuttermittel zurückgreifen oder die Nahrung selbst zubereiten. Alleinfuttermittel sind natürlich unkomplizierter in der Anwendung, speziell wenn bei wachsenden Hunden eine Ausschlussdiät nötig wird, sind geeignete Alleinfuttermittel gegenüber der selbst zusammengestellten Ration im Vorteil, da sie den Bedarf an Nährstoffen in der Regel abdecken ohne dass eine zusätzliche Supplementierung nötig wäre. Idealerweise besteht die Diät aus einer noch nicht verfütterten Kohlenhydrat- und einer ebenso noch nicht verabreichten Proteinquelle, deshalb muss bei industriell hergestellten Futtermitteln die Inhaltsangabe genau studiert werden (Noli et al. 2014. S.307-308).

Betreffend freiverkäufliche Futtermittel für eine Ausschlussdiät, sogenannte „single source“ Diäten mit limitierten Inhaltsstoffen, ergibt sich allerdings nach neueren Erkenntnissen die Problematik der Fremdkontamination. Neun von zehn mittels Polymerase-Kettenreaktion getesteten als Singleprotein deklarierte kommerzielle Futtermittel enthielten DNS (Desoxyribonukleinsäure) anderer Tierarten als angegeben, am häufigsten vom Rind, gefolgt vom Schwein (Horvath-Ungerböck et al. 2017).

Problematisch ist dies vor allem vor dem Hintergrund, dass Futtermittelallergiker gerade auf Rind häufig reagieren (Mueller et al. 2016). Zwei ebenfalls mittels PCR überprüfte hydrolysierte Futtermittel enthielten jeweils nur DNS der deklarierten Tierart (Horvath-Ungerböck et al. 2017).

Auch Fossati et al. konnten in allen 21 von ihnen getesteten als single-Protein oder mit limitierten Inhaltsstoffen ausgelobten Trockenfuttern mittels PCR mindestens eine nicht deklarierte Proteinquelle nachweisen (Fossati et al. 2018).

Nass- und Trockenfutter mit neuen bzw. eher selten eingesetzten Eiweißquellen und hydrolysierte Diäten überprüften Ricci et al. per Microarray-Analyse. Von den 40 analysierten Produkten enthielten nur zehn ausschließlich die auf dem Etikett ausgewiesenen Inhaltsstoffe, 23 neben den angegebenen auch noch ein bis sieben andere Proteinquellen, bei fünf Futtermitteln konnte die angegebene Eiweißquelle nicht nachgewiesen werden und zwei Futtermittel konnten aufgrund zu vager Angaben auf dem Etikett nicht auf die Richtigkeit der Angaben überprüft werden (Ricci et al. 2018). Auch Pagani et al. konnten Kontaminationen in Hunde- und Katzenfutter mit limitierten Inhaltsstoffen feststellen. Sie untersuchten mit Hilfe mehrerer PCRs elf Nassfuttersorten, neun mit unüblichen Proteinquellen, ein vegetarisches und ein hydrolysiertes Nassfutter.

Sowohl das vegetarische als auch das hydrolysierte Futter enthielten keine Fremdproteine, aber insgesamt sechs von elf Diäten, also 54,5 % waren kontaminiert (Pagani et al. 2018). Selbst die immer populärer werdenden Hundefutter auf Basis von rohem Fleisch sind nicht vor Fremdkontamination gefeit, 89 % der sechs mit Hilfe quantitativer PCR überprüften Futtermittel enthielten mindestens eine weitere nicht in der Inhaltsangabe angeführte Eiweißquelle (Cox et al. 2019). Fraglich ist allerdings ob die detektierte Menge an Fremdprotein ausreicht, um eine Reaktion hervorzurufen, schließlich sind moderne Verfahren in der Lage sehr kleine Mengen an DNS nachzuweisen. Es kann aber auch nicht ausgeschlossen werden, dass das Versagen einer Ausschlussdiät mittels einer single-source Diät auf eine Fremdkontamination zurückzuführen ist (Fossati et al. 2018, Horvath-Ungerböck et al. 2017). Eine Alternative zu Singleprotein-Diäten stellen Hydrolysate dar. Sie beinhalten enzymatisch zerlegte Proteine und Kohlenhydrate, die in so kleine Bausteine zerlegt wurden (< 3-10 kDa), dass sie nicht an zwei IgE-Rezeptoren einer Mastzelle binden können sollen und somit auch nicht zu Degranulation mit nachfolgender Entzündungskaskade und klinischen Symptomen führen sollten (Noli et al. 2014 S:309).

Ab welchem Molekulargewicht keine allergische Reaktion mehr ausgelöst wird, ist bei Hunden bisher noch nicht genau erforscht. Bei Menschen gelten Peptide unter 3 kDa generell als sicher (Roitel et al. 2017).

Allerdings zeigten Roitel et al. mittels Massenspektrometrie, dass drei hydrolysierte Futtermittel (Royal Canin Anallergenic, Hills z/d, Purina HA) auch Proteine mit einer Größe von mehr als 10 kDa enthielten. Ein anschließend durchgeführter Western-Blot zeigte darüber hinaus, dass IgE aus Seren von Hunden mit vermuteter Futtermittelüberempfindlichkeit zu 10 (Royal Canin Anallergenic) bis 30 % (Hills z/d, Purina HA) mit den Proteinextrakten der Diäten reagierten. Die Moleküle mit einer Masse von mehr als 10 kDa waren alle pflanzlichen Ursprungs, die tierischen Eiweißkomponenten stellten hier also kein Problem dar. Eine Bindung von IgE an diese Proteine ist nicht mit einer tatsächlichen allergischen Reaktion des Individuums gleichzusetzen, die klinische Signifikanz ist also unbekannt (Roitel et al. 2017).

Auch unter den hydrolysierten Diäten muss genau darauf geachtet werden, welche für eine Ausschlussdiät genutzt werden, denn im Rahmen der Studie von Ricci et al. wurden neben den „novel-protein“ Diäten neun Hydrolysate untersucht, sechs davon enthielten Fremdprotein. Immerhin enthielten die kontaminierten Hydrolysate weniger Eiweißquellen als die kontaminierten Vergleichsprodukte (Ricci et al. 2018).

Lesponne et al. konnten allerdings in 2150 Produktpartien von Royal Canin Anallergenic nur hydrolysiertes Federprotein und granule-bound starch synthase1 (GBSS 1) nachweisen, über das bisher nicht als klinisch apparentes Allergen berichtet wurde (Lesponne et al. 2018).

Das in Royal Canin Anallergenic verwendete hydrolysierte Federprotein wurde darüber hinaus laut Olivry et al. nicht von Geflügelfleisch-spezifischem IgE im Serum von 40 Hunden erkannt. Ausschlaggebend war hier der Hydrolysegrad, nur partiell hydrolysiertes Geflügelfederprotein löste bei 37 % eine positive IgE-Reaktion aus, stark hydrolysiertes Federprotein löste hingegen keine IgE-Reaktion aus (Olivry et al. 2017). Allergische Reaktionen können allerdings auch nicht IgE-vermittelt stattfinden, Hypersensitivität vom Typ III oder IV ist also trotzdem möglich und kann rein klinisch nicht von anderen Reaktionstypen unterschieden werden (Noli et al. 2014 S:306).

Diesen Aspekt beleuchteten Bizikova und Olivry anhand einer randomisierten Doppelblindstudie, zehn Hunde mit bestätigter Überempfindlichkeit gegenüber Hühnerprotein wurden in zwei Gruppen aufgeteilt (Bizikova und Olivry 2016).

Eine Gruppe erhielt Royal Canin Anallergenic, die andere Hills z/d als hydrolysierte Diät. Vor und nach der Testphase wurde der Juckreiz anhand einer visuellen Analogskala zur Beurteilung von Pruritus bewertet. Unter Hills z/d zeigten 40 % ein Wiederaufflackern des Juckreizes, unter Royal Canin Anallergenic kein einziger (Bizikova und Olivry 2016).

In einer Studie von Cadiergues et al. wurde außerdem festgestellt, dass bei der Durchführung der Eliminationsdiät kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe, die mit einer selbstgekochten Diät gefüttert wurde und der Gruppe, die Royal Canin Anallergenic erhielt, bestand (Cadiergues 2016). Die aktuellen Studienergebnisse sprechen also dafür, falls die Diät nicht selbst zubereitet wird, für eine Ausschlussdiät keine freiverkäufliche Single-Protein Diät zu verwenden, sondern hydrolysierte Futtermittel. Hier hat Royal Canin Anallergenic deutliche Vorzüge gegenüber anderen Produkten.

Mögliche allergische Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Säugetierarten, Vogelarten und Fischarten erschweren zusätzlich die Wahl der Komponenten für eine Ausschlussdiät. So kann z.B. ein Rindfleischallergiker nicht nur auf das Fleisch von Rindern, sondern auch auf Milchprodukte, andere Wiederkäuer wie Schaf, Ziege, Hirsch und sogar auf ganz andere Säugetierarten wie Schwein oder Känguru reagieren (Wagner und Hunsinger 2016 S.140).

Während der Ausschlussdiät muss darauf geachtet werden, dass neben der Diät nichts anderes aufgenommen oder verfüttert wird, keine Tischreste, keine Kauknochen und auch keine aromatisierten Medikamente. Ist eine Medikamentengabe notwendig, dann sind nicht-aromatisierte Präparate zu bevorzugen. Leckerlies sind nur erlaubt, wenn sie ausschließlich Komponenten der gewählten Ausschlussdiät enthalten, z.B. getrocknetes Pferdefleisch oder Kartoffelstückchen. Patienten, die dazu neigen draußen Dinge aufzunehmen müssen für die Dauer der Ausschlussdiät während des Aufenthaltes im Freien einen Maulkorb tragen. Die Zugabe von Vitaminen oder Mineralstoffen ist in der Regel während der Ausschlussdiät nicht notwendig, für sehr junge, noch wachsende Tiere kann auf entsprechend geeignete Alleinfuttermittel ausgewichen werden, um Mangelerscheinungen vorzubeugen. Befinden sich mehrere Tiere im Haushalt, sind diese entweder getrennt zu füttern oder es erhalten alle die gewählte Ausschlussdiät (Noli et al. 2014 S.308-309).

Da 90 % der Futtermittelallergiker erst nach acht Wochen Ausschlussdiät keinerlei Symptome mehr zeigen, sollte die Diät mindestens zwei Monate lang durchgeführt werden (Olivry et al. 2015)

Favrot et al. konnten aber zeigen, dass der Einsatz von Kurzzeitprednisolon in der Initialphase der Ausschlussdiät die Dauer der Eliminationsdiät bis zum Verschwinden der Symptome und dem Start der Provokation auf vier bis sechs Wochen verkürzen konnte (Favrot et al. 2019). Eventuell wäre dies also eine alternative Vorgehensweise.

Hat sich der Juckreiz vollständig oder partiell gebessert, wird nach Beendigung der Ausschlussdiät eine Provokation mit dem ursprünglichen Futter durchgeführt. Treten die Symptome innerhalb einer Woche erneut auf und war der Juckreiz zuvor vollständig zurückgegangen, ist eine Futtermittelallergie bewiesen. Nun muss die Ausschlussdiät erneut bis zum Rückgang der Symptome gefüttert werden, anschließend können einzelne Komponenten zugefüttert werden (Noli et al. 2014 S.308). Es wird jeweils eine Substanz eine Woche lang gefüttert, dann kann die nächste bei Ausbleiben einer Reaktion dazugegeben werden. Kommt es zu keinem Rezidiv während der Provokation sind die Eliminierung von Sekundärinfektionen oder das Wegfallen bestimmter Umgebungsfaktoren (Pollen im Winter, Flöhe) die Ursache gewesen. Ist nach der Ausschlussdiät keinerlei Verbesserung der Klinik festzustellen, handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine CAD. Eine partielle oder keine Besserung unter der Ausschlussdiät ohne Verschlechterung während der Provokation spricht für die Beteiligung anderer allergischer Erkrankungen, z.B. einer Umweltallergie, und muss weiter abgeklärt werden (Noli et al. 2014 S.308).

2.2.7.2 Gastrointestinale Symptome

Gastrointestinale Symptome treten zwar selten als einziges Symptom einer Futtermittelunverträglichkeit auf, sondern eher in Zusammenhang mit Hautbeschwerden, sollten aber natürlich trotzdem berücksichtigt werden (Noli et al. 2014 S.306-307). Die Ursachen für Durchfall, Erbrechen, Borborygmen, Flatulenzen, häufiger Kotabsatz und wechselnde Kotkonsistenz sind vielfältig und müssen vor der Feststellung einer Futtermittelallergie abgeklärt werden.

Wurden parasitäre und sekundäre Erkrankungen als Ursache chronischen Durchfalls oder Erbrechens ausgeschlossen, ist die Durchführung einer Ausschlussdiät wie in 2.8.1 erläutert, zu empfehlen. Zeigt sich während der Diät eine Besserung und lassen sich die gastrointestinalen Symptome durch Fütterung des ursprünglichen Futters reproduzieren, liegt eine Futtermittelallergie oder Futtermittelunverträglichkeit vor (Noli et al. 2014 S.308).

Innerhalb der ersten 10 bis 14 Tage der Diät sollte sich eine Verbesserung des klinischen Bildes zeigen, ist dies nicht der Fall kann eine andere Diät versucht werden. Spricht der Patient überhaupt nicht auf die Diät an, kann eine Therapie mit Antibiotika (Tylosin, Metronidazol, Oxytetracyclin) über vier bis sechs Wochen durchgeführt werden, um eine Antibiotika-responsive Enteropathie auszuschließen (Neiger et al. 2014 S. 119 ff., Noli et al. 2014 S.307-309).

Zeigt sich danach immer noch keine Besserung, ist der nächste Schritt eine Endoskopie oder Probelaparatomie mit Biopsie um eine Lymphangiektasie, ein Lymphom, andere Tumore oder das Vorliegen einer „Inflammatory Bowel disease“ (IBD) abzuklären (Neiger et al. 2014 S.119 ff.). Die Gründe für eine gastrointestinale Klinik sind also vielfältig und hier sicher nicht vollständig genannt worden, bei rezidivierender Symptomatik sollten diese Ursachen nicht außer Acht gelassen werden und sich nicht zu frühzeitig auf die Verdachtsdiagnose Futtermittelunverträglichkeit versteift werden.

2.2.7.3 Aktuelle Testverfahren

Goldstandard zur Diagnose einer Futtermittelüberempfindlichkeit ist bisher die Ausschlussdiät mit anschließender Provokation. Diese kann mitunter für den Patientenbesitzer oder die Patientenbesitzerin sehr aufwendig sein und bei mangelnder Besitzercompliance deutlich erschwert werden, was zu Frust auf beiden Seiten führt. Zuverlässige diagnostische Tests, die dieses Prozedere als diagnostisches Mittel ersetzen, wären natürlich wünschenswert. Solche Testverfahren untersuchten Mueller und Olivry, sie werteten 22 Artikel und Abstracts zu verschiedenen Methoden aus (Mueller und Olivry 2017).

Gegenstand dieses Reviews waren Serumtests auf nahrungsmittelspezifische-IgE und IgG, Intradermaltests mit Nahrungsmittelantigenen, Lymphozyten-Proliferationstests, fäkale nahrungsmittelspezifische IgE, Patchtest, gastrokopische und colonoskopische Methoden. Kein Testverfahren konnte die Ausschlussdiät als Goldstandard ablösen, allerdings schienen negative Reaktionen im Patchtest einen guten Vorhersagewert zu haben, dieser könnte somit die Auswahl der Komponenten für eine Ausschlussdiät erleichtern (Mueller und Olivry 2017).

Lymphozyten- Proliferationstests zeigten häufiger positive Resultate und eine höhere Genauigkeit bei Tieren mit Futtermittelüberempfindlichkeiten als Serumtests, da sich die Durchführung aber relativ kompliziert und aufwendig gestaltet, werden diese Tests eher der Forschung vorbehalten bleiben (Mueller und Olivry 2017).

2.2.8 Therapie

Die Therapie einer Futtermittelüberempfindlichkeit ist auf die Vermeidung der Fütterung allergener Substanzen beschränkt (Noli et al. 2014 S:309).

In der Anfangsphase der Ausschlussdiät oder bei akuten Schüben nach Aufnahme von allergenen Nahrungsmitteln können Kortikosteroide eingesetzt werden, um den Juckreiz zu kontrollieren, allerdings verbessern sich nur bei 50 % der Patienten die Symptome. Auch die orale Gabe von Ciclosporin in der Dosis von 5 mg/kg SID (*semel in die*) kann eine Möglichkeit sein. Urticaria kann präventiv und therapeutisch durch die Gabe von Antihistaminika in den Griff bekommen werden (Noli et al. 2014 S.309).

Eine neue Möglichkeit der Therapie, die in der Humanmedizin eingesetzt wird, ist die Sublinguale Immunotherapie (SLIT). Hierbei werden die jeweiligen Nahrungsmittelallergene sublingual verabreicht. In einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde diese Behandlungsart an 13 Hunden mit diagnostizierter Futtermittelunverträglichkeit getestet und die Lebensqualität, die Effizienz die Sicherheit sowie die Verträglichkeit dieser Therapieform beurteilt. Die Hunde erhielten sechs Monate lang entweder täglich ein Plazebo (sechs Hunde) oder basierend auf den Ergebnissen einer zuvor durchgeführten Ausschlussdiät eine Sublinguale Immunotherapie (sieben Hunde) mit steigender Allergenkonzentration. Hinsichtlich der Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, allerdings empfanden 80 % der Patientenbesitzer die SLIT als sehr effektiv oder als effektiv (Maina und Cox 2016).

Die SLIT schien vor klinischen Symptomen durch eine anschließend durchgeführte Provokationsdiät zu schützen (Maina und Cox 2016). Um den Nutzen der SLIT besser einschätzen zu können sind allerdings weitere Studien nötig.

2.3 Inflammatory Bowel Disease

Die Inflammatory Bowel disease (IBD) wird von Tierbesitzerinnen und Tierbesitzern oft in Zusammenhang mit einer Futtermittelunverträglichkeit gebracht. Eine IBD ist eine idiopathische, intestinale Entzündung, deren genaue Ursache unbekannt ist (Steiner et al. 2011 S.327, Nelson et al. 2009 S. 458).

Vermutet wird eine inadäquate oder überschießende Immunantwort auf die endogene bakterielle Darmmikrobiota und/oder Nahrungsmittelantigene als Teil des Mechanismus. Eine genetische Prädisposition wird diskutiert, Mutationen an NOD2 und Toll-like Rezeptoren könnten bei betroffenen Individuen dazu führen, dass sie empfänglicher für abnorme Immunreaktionen sind (Steiner et al. 2011 S.328, Marchesi et al. 2017).

Die IBD ist also keine reine Futtermittelüberempfindlichkeit und stets eine Ausschlussdiagnose. Das heißt, erst wenn alle anderen Ursachen abgeklärt wurden und in der Histologie entzündliche Infiltrate in der Mukosa, strukturelle Veränderungen von Villi, Krypten und/oder des Epithels vorliegen, kann von einer IBD gesprochen werden (Nelson et al. 2009 S.458, Steiner et al. 2011 S.332). Klinisch zeigt sich die IBD häufig durch chronischen Dünndarmdurchfall, manchmal aber auch nur durch Gewichtsverlust bei normaler Kotkonsistenz. Schwere Formen der IBD können mit einer Proteinverlust-Enteropathie einhergehen (Nelson et al. 2009 S.458).

Da in vielen Fällen, in denen der Verdacht einer IBD geäußert wird, eigentlich eine Futtermittelunverträglichkeit oder eine Antibiotika-responsive Enteropathie vorliegen, beginnt die Behandlung der IBD mit der Durchführung einer Ausschlussdiät und gleichzeitiger Antibiotikagabe. Die nachfolgende Therapie hängt von der Schwere der Erkrankung ab. Insgesamt setzt sich die Behandlung aus Futterumstellung, antibakterieller Therapie und/oder Einsatz immunsuppressiver Medikamente zusammen (Steiner et al. 2011 S.332 ff.).

Marchesi et al. konnten zeigen, dass Hunde mit IBD von hydrolysierten Diäten profitieren, die Symptome der Patienten die Hydrolysate erhielten verbesserten sich signifikant (Marchesi et al. 2017). Die Fütterung spielt also im Management der IBD eine wichtige Rolle, allerdings ist diese Erkrankung im Gegensatz zur Futtermittelüberempfindlichkeit nicht ausschließlich durch eine Ausschlussdiät und Allergenvermeidung zu beherrschen und muss deshalb von einer Futtermittelallergie abgegrenzt werden.

2.4. Canine Atopische Dermatitis

Die canine atopische Dermatitis ist eine entzündliche und juckende Hauterkrankung mit genetischer Prädisposition, charakteristischen klinischen Symptomen und meist mit der Bildung von IgE Antikörpern gegen Umweltallergene verbunden (Zachary und MacGavin 2012). In der Literatur werden zahlreiche verschiedene Rassedispositionen angegeben, die je nach geographischer Lokalisation variieren (Gedon und Mueller 2018).

Zu den gefährdeten Rassen gehören (Noli et al. 2014, S.309, Gedon und Mueller 2018):

- Deutscher Schäferhund
- Pitbull
- Labrador und Golden Retriever
- American Staffordshire Terrier
- Dalmatiner
- Boxer
- französische und englische Bulldogge
- Shar Pei
- West Highland White Terrier
- Shi Tzu
- American Cocker Spaniel
- English Springer Spaniel
- Pudel
- Dackel
- Collie
- Zwergschnauzer
- Lhasa Apso
- Mops
- Rhodesian Ridgeback

Die CAD tritt meist zwischen dem 6. und dem 36. Lebensmonat auf und ist mit einer Prävalenz von 10-15 % eine häufige Erkrankung bei Hunden (Noli et al. 2014, S.309; Gedon und Mueller 2018).

2.4.1 Ätiopathogenese

Ursprünglich wurde die CAD als Hypersensibilitätsreaktion vom Typ 1 eingeordnet, aufgrund neuerer Forschungsergebnisse weiß man heutzutage, dass der Erkrankung eine multifaktorielle Pathogenese zugrunde liegt, die noch nicht vollständig eruiert wurde (Noli et al. 2014, S.309).

Immunologische Veränderungen, wie Typ 1 und Typ IV Hypersensibilitätsreaktionen, genetische Prädisposition, eine gestörte Hautbarriere und Umweltfaktoren spielen bei der CAD eine Rolle. Während der Sensibilisierungsphase dringen Allergene über die Haut oder Schleimhaut ein, werden von epidermalen Langerhans Zellen phagozytiert und prozessiert und anschließend an der Oberfläche präsentiert. Nach Migration von der Epidermis in die tributären Lymphknoten erfolgt die Antigenpräsentation gegenüber naiven T-Zellen, welche Plasmazellen zur Bildung allergenspezifischer IgE-Antikörper stimulieren. Diese Antikörper disseminieren hämatogen und heften sich an die Oberfläche von Mastzellen, die sich vor allem in der Haut und der intestinalen Submukosa befinden. Diese Sensibilisierungsphase nimmt mindestens sechs Monate in Anspruch (Noli et al. 2014, S.309-310).

In der anschließenden akuten Phase, der zweiten Phase, kommt es erneut zum Eindringen des Allergens und zur Phagozytose durch Langerhans-Zellen, allerdings wird das Antigen diesmal direkt sensibilisierten Mastzellen mit an der Oberfläche haftenden IgE präsentiert. Das Antigen und die IgE an der Oberfläche binden, dies führt zur Degranulation der Mastzellen und in weiterer Folge zur Freisetzung vasoaktiver und proinflammatorischer Substanzen. Durch Vasodilatation an exponierten Stellen entsteht die Primärläsion der CAD, das Erythem. Die proinflammatorischen Mediatoren aktivieren Keratinozyten und locken weitere Entzündungszellen wie Lymphozyten, Eosinophile und Makrophagen an (Noli et al. 2014, S.310).

Diese produzieren wiederum Zytokine, welche die Entzündung auch ohne die Präsenz von Histamin aufrechterhalten, die dritte Phase, die chronische Phase wurde erreicht. Klinisch werden Pruritus und die Bildung kleiner erythematöser Papeln sichtbar (Noli et al. 2014, S.310).

Da die Anzahl dermalen Mastzellen je nach Körperregion variiert und an Ohrmuscheln, Achseln und im Zwischenzehbereich besonders hoch ist, kommt es hier neben den Leisten und am Kopf zu klinischen Symptomen (Noli et al. 2014, S.310).

Allerdings wurde sowohl bei Hunden als auch beim Menschen festgestellt, dass einige von atopischer Dermatitis betroffene Individuen niedrige IgE-Antikörperspiegel aufweisen, während bei manchen gesunden Individuen hohe Antikörperspiegel gemessen werden können. IgE allein spielt also bei der Entstehung von Symptomen nicht eine so fundamentale Rolle, wie bisher angenommen (Noli et al. 2014, S.310).

Ein weiterer Aspekt der multifaktoriellen Pathogenese ist die defekte Hautbarriere, zahlreiche funktionelle und morphologische Defekte der Keratinozyten atopischer Patienten wurden nachgewiesen. So können im Vergleich zu gesunden Tieren die Keratinozyten betroffener Tiere eher zur Produktion von Entzündungsmediatoren beitragen (Noli et al. 2014, S.310).

Nach minimalen Stimuli werden bis zu 30 unterschiedliche proinflammatorische Substanzen produziert. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die immunologische Toleranzschwelle atopischer Patienten sehr viel tiefer liegt als bei gesunden Tieren (Noli et al. 2014, S.310).

Die superfizielle mikrobielle Flora scheint bei CAD auch weniger unter Kontrolle zu sein, denn die Konzentration von Defensinen, die diese Flora in Schach halten sollen, ist geringer als bei gesunden Individuen (Noli et al. 2014, S.310, S.311). Dem widersprechen allerdings die Ergebnisse von Santoro, er fand keinerlei Unterschiede in der Sekretion von antimikrobiellen Peptiden (AMP) bei gesunden und von CAD betroffenen Hunden, lediglich nach dem Waschen wiesen Hunde mit CAD signifikant weniger AMP auf als gesunde Vergleichstiere (Santoro 2018). Die Rolle der antimikrobiellen Peptide bei atopischen Patienten ist also nicht abschließend geklärt. Veränderungen der superfiziellen mikrobiellen Flora könnten aber das häufige Auftreten von Sekundärinfektionen bei Umweltallergikern erklären. Neben den funktionellen Besonderheiten liegen auch morphologische Unterschiede vor, die Interzellularräume zwischen Keratinozyten sind im Vergleich zu gesunden Tieren erweitert und es fehlen interzelluläre Lipide. Diese Lipide, hauptsächlich bestehend aus Ceramiden und Fettsäuren, sichern die Impermeabilität der Epidermis, sind allerdings bei Atopikern qualitativ und quantitativ defizitär (Noli et al. 2014, S.310). Nach einer Allergenexposition verstärken sich die morphologischen Veränderungen der Interzellularräume, was elektronenmikroskopisch sichtbar wird (Noli et al. 2014, S.310).

Zusätzlich wird Filaggrin, wichtig im Rahmen der Entstehung des Stratum corneum der Epidermis, vermutlich bedingt durch eine genetische Mutation in geringeren Mengen exprimiert (Noli et al. 2014, S.310).

Veränderte Konzentrationen von Caspase 14, das beim Abbau von Filaggrin in natürliche feuchtigkeitsspendende Produkte mitwirkt, könnten die Funktion der Hautbarriere und die Hydratation des Stratum corneum beeinträchtigen. Allerdings liegen bisher widersprüchliche Ergebnisse zum Filaggrin-Stoffwechsel bei Umweltallergikern vor, sowohl niedrigere als auch erhöhte Konzentrationen von Caspase 14 wurden publiziert (Gedon und Mueller 2018).

Auch Umweltfaktoren stehen in Beziehung zur Entstehung der atopischen Dermatitis. Präzise Auslöser einer CAD sind nicht bekannt, aber als protektive Faktoren werden unter anderem das Aufwachsen in ländlicher Umgebung, Zusammenleben mit anderen Hunden und Spaziergänge im Wald, auf Feldern oder am Strand genannt. Mögliche Risikofaktoren sind das Aufwachsen in urbaner Umgebung, Liegen auf Polstermöbeln, regelmäßige Flohprophylaxe und männlich kastriert sein. Interessant ist auch, dass braune Labradore ein signifikant höheres Risiko haben eine atopische Dermatitis zu entwickeln als Labradore anderer Fellfarben (Harvey et al. 2019).

Die Hoch- oder Runterregulierung zahlreicher Gene, die wichtig für die Hautbarriere sind oder bei kutanen Entzündungen eine Rolle spielen, wurde sowohl bei privat gehaltenen atopischen Patienten als auch im Tiermodell beschrieben. So zeigten nach Allergenkontakt 226 Gene, die mit der Differenzierung und Funktion der Hautbarriere assoziiert sind, verminderte mRNA Konzentrationen in der Haut sensibilisierter Hunde. Im Gegensatz dazu fand eine erhöhte Expression von Genen statt, die für Wundheilung, Entzündungen oder Prozesse der Immunantwort relevant sind. Ein signifikanter Zusammenhang besteht auch bei Deutschen Schäferhunden zwischen der caninen atopischen Dermatitis und dem Chromosom 27, vor allem betreffend derjenigen Gene, welche in die Produktion von Plakophilin 2 involviert sind. Dieses Strukturprotein wird von Epithel- und Immunzellen exprimiert. Ein bestimmter Haplotyp in Kombination mit verschiedenen Varianten ist wahrscheinlich Ursache des erhöhten Risikos von Atopie beim Deutschen Schäferhund, denn das führt zu einer veränderten Expression des Plakophilin 2-Genes und anderer nahe gelegener Gene (Gedon und Mueller 2018).

Auch Labrador- und Golden Retriever im Vereinigten Königreich haben, bedingt durch ihren genetischen Hintergrund, ein Risiko von fast 50 %, CAD zu entwickeln (Gedon und Mueller 2018). Die genetischen Faktoren sind also nicht zu unterschätzen.

2.4.2 Symptome

Primäres Symptom der atopischen Dermatitis ist Juckreiz, der möglicherweise mit einem Erythem als Primärläsion assoziiert ist aber auch solitär ohne andere Läsionen vorliegen kann (Noli et al. 2014 S.312). Selbst induzierte Alopezie und durch Belecken und Kratzen hervorgerufene Sekundärinfektionen können zu Exkorationen, Krusten, Papeln, Schuppen, Pusteln, Lichenifikation, Hyperpigmentation und hyperplastischen Läsionen der betroffenen Regionen führen. Betroffen sind vor allem Achseln, Leisten, ventrales Abdomen, Ohrmuscheln, Periokulär-, Perioral- und Perianalbereich, die Innenseiten der Pinnae und die Extremitäten (Noli et al. 2014, S.312, Gedon und Mueller 2018).



Abbildung 2: periokuläres Ödem, Erythem und Alopezie eines Hundes mit CAD



Abbildung 3: Alopezie und Erythem der Ellenbogenbeuge des Hundes aus Abb.3

Quelle: Nina Diezmann



Abbildung 4: periorale Alopezie und Krusten des Hundes aus Abb.3



Abbildung 5: Erythem und Alopezie der Pfoten des Hundes aus Abb.3

Rezidivierende Otitiden zeigen sich bei etwa 50 % der atopischen Patienten und können erythematös oder bei sekundärer Beteiligung von Hefepilzen und/oder Bakterien auch purulent oder zeruminös sein. Das typische Verteilungsmuster kann schon Hinweise auf die Ursache des Juckreizes geben, eine Flohspeichelallergie fokussiert sich im Unterschied zur CAD auf die dorsale lumbosacrale Region, die Schwanzbasis, das ventrale Abdomen und die Schenkel (Noli et al. 2014, S.312-314, Gedon und Mueller 2018).

Der Kontakt mit Umweltallergenen führt zu kutanen Symptomen, es gibt keinen Beweis dafür, dass ursprünglich ausschließlich kutane Läsionen später zu respiratorischen Problemen und systemischen Überempfindlichkeiten, wie beim Menschen bekannt, führen können (Gedon und Mueller 2018). Systemische Symptome treten, wenn, dann aufgrund tiefer bakterieller Infektionen auf (Noli et al. 2014, S.314).

Die klinische Symptomatik verläuft zyklisch, der chronische Juckreiz wird durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst (Noli et al. 2014, S.311). Der Schwellenwert für Juckreiz ist variabel und abhängig von physiologischen oder pathologischen Bedingungen sowie von Umwelteinflüssen. Trockene Haut, Stress, Angstzustände oder veränderte Umwelttemperaturen können zu einer Erniedrigung des individuellen Schwellenwertes und zu einer plötzlichen Verschlechterung unabhängig von der Allergenexposition führen (Noli et al. 2014, S.311).

Darüber hinaus können verschiedene Stimuli, die einzeln unterhalb des Schwellenwertes liegen, synergistisch wirken und in Summe die Toleranzschwelle überschreiten (Noli et al. 2014, S.311, Wagner und Hunsinger 2016, S.13-14).

Zusätzlich zur CAD vorhandene Nahrungsmittelallergien, Sekundärinfektionen, Flohbefall oder eine saisonal erhöhte Allergenkonzentration führen durch minimale Stimuli wie Bakterien, Hefen, Flöhe oder Nahrungsmittel zu einer Verstärkung der Symptome (Noli et al. 2014, S.311, Wagner und Hunsinger 2016, S.13-14).

2.4.3 Diagnose

Die Diagnose der CAD wird klinisch gestellt, serologische Allergietests oder Intradermaltests dienen ausschließlich der Identifizierung der Auslöser, nicht der Diagnose (Noli et al. 2014, S.312, S.314; Peters 2015, S.137).

Nach Ausschluss einer Flohbissallergie und bei rein saisonaler Symptomatik ist das klinische Bild diagnostisch für eine atopische Dermatitis (Noli und Ghibauda 2010, S.111).

In allen anderen Fällen müssen zuerst andere Ursachen des Juckreizes wie Sarkoptesräude, andere Ektoparasitosen, Malassezien-Dermatitis, Pyodermie, Futtermittelunverträglichkeit usw. ausgeschlossen werden (Noli und Ghibauda 2010 S.111, Peters 2015 S.138). Begonnen wird mit einer zytologischen Untersuchung der Haut und des Gehörgangsekrets, um hefepilzbedingte oder bakterielle Sekundärinfektionen zu identifizieren, die anschließend zur besseren Beurteilung der Primärsymptome behandelt werden (Noli et al. 2014 S.314).

Da die Sarkoptesräude neben der Futtermittelallergie eine der wichtigsten Differentialdiagnosen darstellt, sollte diese durch die Durchführung einer diagnostischen Therapie ausgeschlossen werden (Noli et al. 2014 S.314). Hierfür stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, Therapie der Wahl sind systemisch wirksame Präparate (Peters 2015 S.169). Führt eine anschließend durchgeführte Ausschlussdiät mit Provokation nicht zum Erfolg oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer Futtermittelhypersensitivität nur zu einem Teilerfolg, ist eine canine atopische Dermatitis sehr wahrscheinlich (Noli et al. 2014 S.308, S.314). Viele verschiedene diagnostische Kriterien wurden entwickelt, die die Diagnose der CAD erleichtern sollen. Nach Halliwell und Prélaud sind vier Aspekte wichtig (Peters 2015 S.138):

1. Signalement und Anamnese:
 - a. der Pruritus setzt in jungem Alter ein spricht initial gut auf Corticoidgabe an, kehrt aber wieder und wird chronisch
 - b. häufig familiäre Häufung und/oder Zugehörigkeit zu prädisponierten Rassen
2. Charakteristische klinische Symptome und Verteilungsmuster:
 - a. keine Primärveränderungen außer Erythem und primärer Pruritus
 - b. typisches Verteilungsmuster: Gesicht (perioral, periokulär, Kinn), Ohrmuscheln, Pfoten, Axillar- und Inguinalbereich, Abdomen, evtl. Gliedmaßenbeugen, ventraler Hals, Perineum
3. Ausschluss anderer Ursachen für Pruritus an den genannten Lokalisationen:
Sarkoptesräude, andere Ektoparasitosen, Pyodermie, Malassezien-Dermatitis, Futtermittelunverträglichkeit usw.
4. positiver Allergietest:
 - a. zum richtigen Zeitpunkt durchgeführt
 - b. geeigneter Test zur Allergenidentifikation
 - c. Korrelation mit klinischen Symptomen und Allergenvorkommen in der Umgebung des Patienten

Die International Task Force on Canine Atopic Dermatitis (ITFCAD) empfiehlt folgende Kriterien, die in großen Teilen mit den von Favrot 2010 veröffentlichten übereinstimmen (Noli et al. 2014 S.312, Peters 2015 S.142):

- Beginn im Alter unter 3 Jahren
- Corticosteroid-reaktive Dermatitis
- Beteiligung der Vorderpfoten
- Beteiligung der Pinnae
- chronische oder rezidivierende Hefepilzinfektion
- vorwiegender Aufenthalt im Haus
- nicht betroffene Ohrränder
- nicht betroffener Dorsolumbalbereich
- nach Favrot zusätzlich: Juckreiz ohne Hautläsionen zu Beginn der Erkrankung

Treffen fünf der acht Merkmale zu, sollen diese dann eine Sensitivität von 0,854 und eine Spezifität von 0,791 aufweisen. Somit wären die Kriterien gut in der Praxis anwendbar (Peters 2015 S. 142).

Werden die verschiedenen zusammengestellten Kriterien einzeln zur Diagnosefindung genutzt sind sie wenig zuverlässig (Brémen et al. 2019). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Diagnosestellung durch die Anamnese, die klinische Untersuchung und den Ausschluss anderer pruriginöser Hauterkrankungen erfolgt (Noli et al. 2014 S.314).

2.4.4 Allergologische Tests

Intradermaltests oder serologische Tests stehen zur Identifizierung der auslösenden Allergene zur Verfügung und sind Voraussetzung für die Planung einer allergenspezifischen Immunotherapie sowie soweit möglich zur Vermeidung einer Allergenexposition (Peters 2015 S.142). Diese Tests werden im Anschluss an die Diagnosestellung durchgeführt, können sie aber nicht ersetzen. Die Verfahren messen die Präsenz spezifischer IgE-Antikörper im Blut oder der Haut. Diese Immunglobuline können aber auch bei gesunden Individuen nachgewiesen werden, während sie bei manchen atopischen Patienten überhaupt nicht gemessen werden können (Noli et al. 2014 S.315).

Der Intrakutantest prüft die Reaktion aktivierter, also mit allergenspezifischen IgE-beladenen, Mastzellen in der Haut. Durch die Bindung des Allergens an die Antikörper degranulieren die Mastzellen innerhalb weniger Minuten und eine Quaddel wird an der Injektionsstelle innerhalb von 30 Minuten klinisch sichtbar (Peters 2015 S.142). Einzelallergene sowie Kontrollsubstanzen werden intradermal injiziert, der Patient wird hierfür leicht sediert (Peters 2015 S.144, Noli et al. 2014 S.315). Die dafür verwendeten Sedativa dürfen weder eine unspezifische Freisetzung von Histamin noch einen deutlichen Blutdruckabfall oder –anstieg verursachen und auch keine antihistamine Wirkung besitzen (Peters S:143).

Azepromazin oder Opioide sollten deshalb vermieden werden, sie verfälschen durch ihre Eigenschaften die Resultate (Noli et al. 2014 S. 315). Sonstige Medikamente, die eine positive Reaktion unterdrücken könnten, müssen lange genug vor der Durchführung abgesetzt werden (Noli et al. 2014 S. 315, Peters 2015 S.143).

Je nach Präparat, Dosierung, Dauer der Anwendung und individuellen Faktoren unterscheiden sich die Daten, es gibt jedoch Angaben die als Orientierung dienen (Peters S. 143). Bei Tieren, die mit Antihistaminika oder topischen Glucocorticoiden behandelt werden, müssen diese Wirkstoffe mindestens 14 Tage vor der Durchführung des Tests abgesetzt werden (Peters 2015 S. 143, Noli et al. 2014 S.315). Wird Prednisolon täglich eingenommen oder über längere Zeit eingesetzt verlängert sich der Zeitraum auf mindestens 28 Tage, im Falle von Triamcinolon auf 70 Tage, bei Methylprednisolon sind es sogar mindestens 90 Tage (Peters S.143).

Auch Depot-Gestagene können das Ergebnis verfälschen und müssen mindestens vier Monate zuvor abgesetzt werden (Peters S.143). Darüber hinaus sind hormonelle und jahreszeitliche Einflüsse zu berücksichtigen, tragende, säugende, scheinträchtige oder läufige Hündinnen sollten nicht getestet werden (Peters S.144). Durch die Präsenz von Sexualhormonen kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen (Noli et al. 2014 S. 315). Der Zeitpunkt der Durchführung sollte bei saisonaler Symptomatik am Ende der Allergiesaison erfolgen, bei nicht-saisonalen Klinik kann ganzjährig getestet werden.

Die Auswahl der verwendeten Allergene sollte sich an den in der Region vorkommenden Allergenen orientieren und mindestens 30 Einzelallergene enthalten (Noli et al. 2014 S.315, Peters 2015 S.144, S.145).

Da die Allergene in Plastikspritzen ihre Reaktivität schneller verlieren als in Glasampullen, sollten sie möglichst kurz vor dem geplanten Intrakutantest aufgezogen werden (Peters S. 145). Wird nur ein Test durchgeführt reichen jeweils 0,3 ml, je Injektionsstelle werden üblicherweise 0,05 ml oder 0,1 ml intrakutan injiziert (Noli et al. 2014 S.315, Peters S. 145, S.148).

Hierfür können je nach Anbieter fertige Testlösungen oder Stammlösungen, die vor der Anwendung noch verdünnt werden müssen, verwendet werden (Peters 2015 S. 145). Wird eine Stammlösung genutzt, die verdünnt wird, ist vor der Durchführung des Tests sicherzustellen, dass die Verdünnung auch korrekt ist (Peters 2015 S.148). Testallergene und Kontrollsubstanzen sollten kurz vor dem Beginn aus dem Kühlschrank entnommen werden und nach Testende wieder hineingestellt werden (Peters S.148). Neben den Einzelallergenen werden eine Positiv- und eine Negativkontrolle injiziert, Histamin dient als Positivkontrolle und Kochsalzlösung als Negativkontrolle (Noli et. al 2014 S. 315, Peters 2015 S.145).

Vom Untersucher oder der Untersucherin sollten mindestens ein bis zweimal wöchentlich Intrakutantests durchgeführt werden, um die nötige Sicherheit bei Durchführung und Ablesen zu erlangen und den Verbrauch der Testallergene, die eine begrenzte Haltbarkeit aufweisen, sicherzustellen (Peters 2015 S. 147, Noli et al. 2014 S. 315). Für den Test wird der Patient sediert und ein ca. 15 x 20 cm großes Testfeld am lateralen Thorax ausgeschieden. Anschließend werden die Punkte mit wasserfestem Filzstift markiert, zehn Punkte pro Reihe in einem Mindestabstand von 1,5 cm (Noli et al. 2014 S. 316, Peters 2015 S.144).

Einzelallergene, Positiv- und Negativkontrolle werden injiziert, der Schliff der Kanüle zeigt dabei nach oben, die Injektion erfolgt sehr oberflächlich in die Haut (Noli et al. 2014 S. 316). Es wird zweimal innerhalb von 30 Minuten abgelesen, meist nach 10 bis 20 und nach 30 Minuten (Peters S.145, Noli et al. 2014 S. 316).

Da auch zellvermittelte Spätreaktionen möglich sind sollte nochmal 4 h später und bei einer Flohbissallergie 24 und 48 h später nachkontrolliert werden (Noli et al. 2014 S.316, Peters S. 145). Bei einer positiven Reaktion bildet sich eine gerötete Quaddel, die mit der Positivkontrolle verglichen wird (Noli et al. 2014 S.316, Peters 2015 S.145).

Eine Reaktion auf die Testallergene gilt als relevant, wenn sie mindestens ++ ist, vorausgesetzt die Reaktion auf Histamin wurde als +++ festgelegt (Peters 2015 S.145). Weniger gebräuchlich ist das Ausmessen der Stärke der jeweiligen Reaktion und die Berechnung positiver Reaktionen anhand einer mathematischen Formel (Peters 2015 S.145). Sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Resultate sind möglich (Peters 2015 S.148, S. 149).

Ursache falsch-positiver Ergebnisse können zu große Allergenmengen, Kontamination der Allergenlösungen, Verdünnungsfehler, fehlerhafte Durchführung, Verwendung ungeeigneter Narkotika/Sedativa, Fehlinterpretation bei Hämorrhagien, Sensibilisierung durch vorangegangene Intrakutantests und leicht irritierbare Haut in Folge von Pyodermien, Ektoparasitosen usw. sein (Peters 2015 S.148, S.149).

Falsch-negative Ergebnisse sind durch zu geringe Allergenmenge, überalterte oder falsch gelagerte Allergene, Arzneimittelwirkungen, ungeeignete Narkotika/Sedativa, falschen Testzeitpunkt, Fehlinterpretation, Stress und Endo- oder Ektoparasitosen möglich (Noli et al. 2014 S.316, Peters 2015 S.149).

Obwohl bei der Planung und Durchführung des Intrakutantests viel zu beachten ist, hat er gegenüber in-vitro Testsystemen wie serologischen Testverfahren einige Vorteile (Peters 2015 S.149).

Der Intrakutantest stellt die Pathogenese der CAD nach, getestet wird das inflammatorische Reaktionsvermögen der Haut (Peters 2015 S.149). Positive Reaktionen kommen durch Mastzelldegranulation nach Kontakt mit den Einzelallergenen zustande, es wird nicht der Gehalt an im Blut zirkulierender Antikörper gemessen. Eine hohe Spezifität ist gegeben, falsch-positive Reaktionen kommen bei nicht-allergischen Tieren selten vor. Die IgE-Produktion kann bei in-vitro Tests durch Parasiten beeinflusst werden, dieser Einfluss ist bei einem Intrakutantest geringer (Peters 2015 S.149). Nachteile sind die notwendige Sedation, das Scheren, zur Auswertung ist eine gewisse Erfahrung notwendig, eine Evaluation und Anpassung der Testallergene an die örtlichen Hauptallergene sollte mindestens einmal pro Jahr erfolgen und die Auswertung des Tests ist subjektiv und nicht standardisierbar (Peters 2015 S.150).

Serologische Tests messen die Menge an allergenspezifischen IgE im Serum der Patienten, wofür entweder spezifische monoklonale oder polyklonale Antiseren gegen canines IgE oder die klonierte α -Kette des Fc ϵ -Rezeptors verwendet werden (Peters S.150). Bei Verwendung polyklonaler Testverfahren wurde eine geringe Spezifität und bei monoklonalen Testverfahren eine mangelnde Sensitivität festgestellt, möglicherweise zeigen die Antiseren eine Kreuzreaktion mit IgG (Peters 2015 S.150). Deutlich spezifischer ist der heutzutage in Europa sehr häufig verwendete Fc ϵ -Rezeptortest, der sich gegen Bestandteile des Rezeptors auf Mastzellen richtet, welcher IgE bindet (Peters 2015 S.150, Noli et al. 2014 S.316). Die Variabilität zwischen den Anbietern soll bei solch einem Testverfahren auch geringer ausfallen als bei ELISA-Tests, bei denen es teilweise zu erheblichen Unterschieden zwischen den Anbietern kam (Noli et al. 2014, Peters 2015 S.151).

Auch beim serologischen Test müssen die Absatzfristen für Medikamente eingehalten werden, insbesondere systemische und topische Kortikoide müssen rechtzeitig abgesetzt werden. Pyodermien sollten vor der Durchführung des Tests behandelt werden und es sollte am Höhepunkt der klinischen Symptomatik getestet werden (Peters 2015 S.150, S.151).

Vorteile sind der vergleichsweise geringere Aufwand, Sedierung und Scheren entfallen, allerdings muss auf die Auswertung der Ergebnisse länger gewartet werden (Noli et al. 2014 S.316).

Einige Pflanzen und Insekten besitzen gemeinsame Kohlenhydratstrukturen, an die Immunglobuline binden können. Die serologische Diagnostik kann durch gegen diese kreuzreaktive Kohlenhydratbestandteile (cross-reactive carbohydrate determinants, CCD) gerichtete IgE-Antikörper erschwert werden (Piccione et al. 2019).

Laut Piccione treten solche anti-CCD Antikörper bei gesunden Hunden und Hunden mit Atopie mit einer ähnlichen Häufigkeit auf (Piccione et al. 2019). Bei einem Vergleich zwischen den Ergebnissen von Intrakutantests und serologischen Tests atopischer Patienten mit und ohne Blockierung von anti-CCD IgE, zeigte sich die größte Übereinstimmung zwischen Intrakutantest und serologischem Allergietest bei Hunden, die keinerlei anti-CCD IgE-Antikörper besaßen. Wurden die IgE-Antikörper gegen CCD geblockt, verbesserte das die Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Intrakutantests. Das lässt darauf schließen, dass eine scheinbare Sensibilisierung auf sehr viele Pflanzenallergene in Serumtests mit anti-CCD IgE-Antikörpern assoziiert ist (Gedon et al. 2019).

2.4.5 Therapie

Aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese existiert kein starres Therapieschema zur Behandlung der CAD. In jedem Fall sollte den PatientenbesitzerInnen klar kommuniziert werden, dass diese Erkrankung angesichts der genetischen Komponente nicht heilbar ist. Die Sicherung einer guten Lebensqualität ist das vornehmliche Therapieziel. Therapeutische Maßnahmen werden vor allem zur Linderung des Juckreizes, Prävention vor Rezidiven und zur Behandlung möglicher Sekundärinfektionen eingesetzt (Noli et al. 2014 S: 316).

Unter Berücksichtigung der einzelnen pathogenetischen Faktoren umfasst ein Therapieplan:

- Vermeidung der Allergenexposition
- Hyposensibilisierung
- Prävention und Behandlung von Sekundärinfektionen
- Wiederherstellung der Hautbarriere
- symptomatische Therapie von Juckreiz und Entzündung

Jede Strategie für sich bringt einzeln angewendet wenig Erfolg, in Kombination aber sind die Ansätze in kurzer Zeit recht effektiv (Noli et al. 2014 S.316, S.317).

2.4.5.1 Allergenvermeidung

Eine Allergenvermeidung ist bezüglich Pollen schwer möglich, schließlich werden sie über den Wind überall verteilt (Noli et al. 2014 S.317) Allerdings können aktuelle Informationen regionaler Pollenwarndienste herangezogen werden, um abzuschätzen zu welchen Tageszeiten die Belastung besonders hoch ist und wann eher niedriger. Mit Hilfe dieser Informationen kann der Tagesablauf geplant werden und Spaziergänge in Zeiträume mit weniger Belastung gelegt werden (Wagner und Hunsinger 2016 S.65). Bei einer Hausstaubmilbenallergie kann eine Vielzahl von Maßnahmen zur Allergenvermeidung ergriffen werden. Da sich die höchste Allergenkonzentration im Schlafzimmer oder Bett befindet, sollten betroffene Tiere nicht dort schlafen (Wagner und Hunsinger 2016 S.72). Matratzen mit glatter Oberfläche sind mit dem Staubsauger einfach und gründlich zu reinigen, im Allgemeinen sind ein bis zweimalige Reinigungen pro Woche ausreichend. Textile Einrichtungsgegenstände sollten vermieden werden, Glattledersofas sind in der Regel vorteilhafter als textile Polster (Noli et al. 2014 S:317, Wagner und Hunsinger 2016 S.72, S.73).

Vorhänge, Decken, Kissen und Spielzeug sollten regelmäßig bei mindestens 60 °C gewaschen werden, optimal wäre einmal pro Woche (Noli et al. 2014 S:317, Wagner und Hunsinger 2016 S.72, S.73).

Bei diesen Temperaturen sterben die Milben ab, die Allergenlast wird reduziert. Darüber hinaus sind spezielle milbendichte, aber feuchtigkeitsdurchlässige Bezüge für Matratzen, Kopfkissen und Decken erhältlich. Sie verhindern, dass Milbenallergene nach draußen und Hautschuppen als Nahrungsgrundlage nach innen gelangen (Wagner und Hunsinger 2016 S.72, S.73). Regelmäßiges Saugen oder Wischen ist auch hilfreich, hierbei sollte darauf geachtet werden einen Staubsauger mit Mikrofilter oder effektivem Feinporensystem zu nutzen (Noli et al. 2014 S.317, Wagner und Hunsinger S.73).

Der Heizkörper sollte vor dem ersten Heizen gründlich gereinigt werden, sonst wird Staub aufgewirbelt. Häufiges und gründliches Lüften sowie ein Absenken der Heiztemperatur reduzieren ebenfalls die Milbenlast. Spezielle Sprays oder Akarizide, z.B. Benzylbenzoat, können im Wohnraum angewandt werden (Wagner und Hunsinger 2016 S.73).

Erhält der Patient regelmäßig Präparate zur Flohkontrolle, wird die Milbenkonzentration im Haushalt der Tiere ebenfalls gesenkt. Sind Lüftungs- oder Klimaanlage vorhanden, sollten die Filter in bestimmten Abständen gereinigt werden (Wagner und Hunsinger 2016 S. 73). Häufiges Baden mit Wasser oder mildem Shampoo kann unabhängig vom auslösenden Allergen den Allergengehalt im Fell erheblich reduzieren. Dies wäre also auch eine empfohlene Maßnahme bei Pollenallergikern (Wagner und Hunsinger 2016 S.73, Noli et al. 2014 S.317).

Die International Task Force on Canine Atopic Dermatitis empfiehlt, die Tiere nach dem Baden zu beobachten um etwaige negative Auswirkungen des Badens, wie ein Austrocknen der Haut frühzeitig zu erkennen und ein anderes Shampoo zu wählen oder die Vorgehensweise anzupassen. Das Auftragen topischer, feuchtigkeitsspendender Produkte nach dem Baden kann zur Vermeidung trockener Haut ebenso hilfreich sein. Es sollte ferner berücksichtigt werden, dass häufiges Baden die Wirksamkeit mancher Produkte zur Flohkontrolle reduzieren kann (Olivry et al. 2010).

PatientenbesitzerInnen von Tieren, die gegen Vorratsmilben reagieren, wird häufig geraten kein Trockenfutter zu verfüttern. Zahlreiche Studien haben sich mit dem Vorkommen von Vorratsmilben in Trockenfutter beschäftigt (Wagner und Hunsinger 2016 S.75).

Die Ergebnisse legen nahe, dass Milben vorwiegend während der Lagerung einwandern und in der Regel nicht schon im ungeöffneten Sack vorhanden sind (Wagner und Hunsinger 2016, S. 76). Deshalb sollte der richtigen Lagerung und dem schnellen Verbrauch von Trockenfutter bei Milbenallergikern erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden (Wagner und Hunsinger S.79). Das Futter sollte kühl und trocken in einem dicht verschlossenen Plastikbehälter aufbewahrt werden, der vor der Befüllung mit neuem Futter gründlich gereinigt wird. Am besten wird das Trockenfutter nicht im selben Raum gelagert, in dem das Hundebett steht (Wagner und Hunsinger 2016 S. 79). Tiefgefrieren verhindert eine neue Kontamination mit Vorratsmilben, bereits vorhandene Allergene werden jedoch nicht vernichtet (Wagner und Hunsinger 2016 S.76).

Es ist außerdem ratsam, kleinere Verpackungseinheiten zu kaufen, die schnell verbraucht werden, denn vor allem abgelaufene Trockenfuttermittel beinhalten die höchste Konzentration an Milben (Wagner und Hunsinger 2016 S.79). Auch bei Hausstaubmilbenallergikern können durch die orale Aufnahme oder das Einatmen der Vorratsmilben-Allergene klinische Symptome auftreten (Wagner und Hunsinger 2016 S.76).

Deshalb ist hier von einer gewissen Kreuzreaktivität auszugehen. Im Zweifelsfall sollte auf Nassfutter zurückgegriffen werden oder das Futter selbst zubereitet werden (Wagner und Hunsinger 2016 S. 79).

2.4.5.2 Allergen-spezifische Immuntherapie

Die Vermeidung der auslösenden Allergene ist also oft nicht einfach und teilweise recht aufwendig. Eine weitere Möglichkeit, die vor allem bei ganzjähriger Symptomatik sinnvoll ist, stellt die Allergen-spezifische Immuntherapie (ASIT) dar (Wagner und Hunsinger 2016 S.20). Ziel der ASIT ist es, die überschießende Immunreaktion zu modellieren. Bisher ist ungeklärt, welche Mechanismen dazu führen, allerdings scheint die Produktion bestimmter Faktoren stimuliert zu werden (Noli et al. 2014 S:317). Das sind unter anderem regulatorische T-Zellen, die die Entzündungsreaktion hemmen, IgG, welche die Aktivität von IgE hemmen können und Zytokine, die ebenfalls die Entzündungsantwort regulieren (Noli et al. 2014 S:317).

Diese wird empfohlen, wenn die Beschwerden des Tieres mehr als vier Monate im Jahr andauern (Wagner und Hunsinger 2016 S.20).

Für die ASIT werden jene Allergene ausgewählt, welche im Allergietest positiv reagiert haben, mit dem Vorbericht und den klinischen Symptomen korrelieren und in der Umgebung des Tieres auch vorkommen. Die Einzelallergenanzahl für die Therapie ist limitiert, entsprechend der Kreuzreaktionen kann jeweils ein repräsentatives Allergen aus der kreuzreagierenden Gruppe verwendet werden, um trotzdem möglichst viele Allergene abzudecken (Wagner und Hunsinger 2016 S.21). Mittlerweile gibt es verschiedene Vorgehensweisen und Methoden der ASIT, die teilweise aus der Humanmedizin übernommen wurden.

Bei der subkutanen ASIT werden die auslösenden Allergene in einer Lösung gemischt und dem Tier in graduell steigender Dosierung subkutan injiziert (Noli et al. 2014 S.317, Wagner und Hunsinger 2016 S.21). Im Rahmen der konventionellen subkutanen Immuntherapie werden die Injektionen initial wöchentlich verabreicht, später wird das Intervall auf bis zu einer Injektion im Monat ausgedehnt. (Wagner und Hunsinger 2016 S.317). Eine Besserung durch die Therapie ist innerhalb von sechs bis zwölf Monaten bei 50-80 % der Patienten zu erwarten (Olivry et al. 2010). Bei einem Drittel der Patienten kommt es zu keiner Verbesserung, in diesem Fall kann nach zehn Monaten abgebrochen werden (Noli et al. 2014 S. 317).

Spricht das Tier aber gut an, ist die Hyposensibilisierung eine lebenslange Therapie und sollte nicht frühzeitig beendet werden (Noli et al. 2014 S.317, Wagner und Hunsinger 2016 S.20).

Mögliche Nebenwirkungen der ASIT sind Juckreiz am Tag der Injektion oder am Tag nach der Injektion. Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten, meist nicht lebensbedrohlich und durch Steroide gut behandelbar (Noli et al. 2014 S.317). Trotzdem sollte die Behandlung abgebrochen werden oder nur mit geringer Dosis fortgeführt werden, falls der Patient davon betroffen ist (Noli et al. 2014 S.317).

Die subkutane ASIT kann auch als Rush-Therapie durchgeführt werden. Die Intervalle zwischen den Injektionen sind hier anfangs deutlich kürzer. In einer Studie von Mueller et al. erhielten 11 Hunde mit CAD innerhalb von sieben Stunden in einer Tierklinik alle halbe Stunde eine subkutane Injektion, weitere 11 Hunde mit CAD erhielten eine konventionelle subkutane Immuntherapie (Mueller et al. 2004). Die ASIT wurde anschließend ein Jahr lang weitergeführt (Mueller et al. 2004). Diese Studie zeigte, dass die Rush-Therapie eine höhere Erfolgsrate als die konventionelle subkutane ASIT hatte und eine Besserung der Symptome in der Regel innerhalb der ersten sechs Monate auftrat (Mueller et al. 2004). Eine weitere Studie untersuchte die Sicherheit der Rush-Immuntherapie an 30 Hunden mit atopischer Dermatitis, die hierfür stationär in einer Tierklinik aufgenommen wurden (Mueller und Bettenay 2001).

Allen Patienten wurde ein Venenkatheter gesetzt und Epinephrin sowie Sauerstoff bereitgehalten, um im Notfall schnell eingreifen zu können. Innerhalb von sechs Stunden wurde den Hunden alle halbe Stunde Allergenextrakte in steigender Konzentration subkutan gespritzt (Mueller und Bettenay 2001). Acht der Hunde zeigten während der Rush-Therapie Nebenwirkungen wie gesteigerten Juckreiz, einer dieser acht Hunde entwickelte generalisierte Quaddeln, die durch orale Gabe von 1mg/kg Prednisolon zurückgingen (Mueller und Bettenay 2001). Dies zeigt, dass die Rush-Immuntherapie eine sichere Methode zur Behandlung der CAD darstellt, insofern sie unter Beobachtung in einer Tierklinik stattfindet (Mueller und Bettenay 2001).

Ein moderneres Verfahren, welches beim Menschen die Behandlungszeit verkürzt, stellt die intralymphatische Immuntherapie (ILIT) dar (Fischer et al. 2016). Eine Studie zur klinischen Effizienz der ILIT als ätiologische Therapie bei 20 Hunden mit atopischer Dermatitis stellte fest, dass die ILIT bei gleicher Ansprechrate eine sichere Alternative zur subkutanen ASIT mit schnellerem Wirkungseintritt darstellen kann (Fischer et al. 2016).

Die ILIT beruht auf dem sogenannten „geographic concept of immunogenicity“. Um eine Immunreaktion auszulösen, muss jedes Antigen in Kontakt zu den passenden B- und T-Zellen kommen (Fischer 2016).

In der Regel werden Antigene durch die dendritischen Zellen zu den Lymphknoten transportiert, in denen sich eine große Anzahl an B- und T- Zellen befindet (Fischer 2016). Allerdings wird nur ein geringer Anteil der Antigene bis zu den Lymphknoten transportiert, die Idee ist also, durch direkte Injektion der Antigene in den Lymphknoten die Immunantwort zu „boostern“ und dadurch zu verstärken (Fischer et al. 2016).

Im Unterschied zur subkutanen Immuntherapie werden die Konzentration und das Volumen der Allergenlösung nicht graduell gesteigert, sondern sind von Anfang an gleich (Fischer et al. 2016). In der vorliegenden Studie wurde 20 Hunden mit CAD im Abstand von vier Wochen eine Desensibilisierungslösung, 1:1 gemischt mit einem Aluminium-Präzipitats unter Ultraschallkontrolle in den Popliteallymphknoten injiziert (Fischer et al. 2016). Das war bei allen Hunden ohne Sedation in Seitenlage liegend möglich. Je nach klinischem Ansprechen waren pro Tier drei bis sieben Injektionen notwendig, die Immuntherapie wurde darüber hinaus je nach Therapieerfolg monatlich subkutan fortgeführt (Fischer et al. 2016).

Zu Beginn, am Tag der ILIT und nach 24 Wochen wurden die Hunde klinisch und dermatologisch untersucht, eine Medikationsscore sowie ein „Canine Atopic Dermatitis Severity Index“ (CADESI) wurden bei jedem Besuch erstellt und der Juckreiz von den Besitzern anhand einer visuellen Juckreizskala eingestuft (Fischer et al. 2016). Mit Hilfe des Vergleiches des Anfangswerts des CADESI, Medikations- und Juckreizscore mit dem Endwert wurde die Effizienz der ILIT bewertet (Fischer et al. 2016). Als gutes Ansprechen wurden eine Reduktion des CADESI sowie des Pruritus Score um mehr als 50% bei gleichzeitig stabilem oder sinkendem Medikationsscore gewertet, dies war bei 60% der teilnehmenden Hunde der Fall. Diese Besserung um mehr als 50% zeigte sich bei 33% der gut ansprechenden Studienteilnehmer schon nach vier Wochen, bei 42% nach acht Wochen und bei 25% nach 12 Wochen (Fischer et al. 2016). Während der ILIT und im Beobachtungszeitraum 12 bis 18 Monate nach der ILIT zeigte keiner der behandelten Patienten Nebenwirkungen. Die allergische Vorgeschichte, Verlauf der Erkrankung, Schweregrad der Klinik, Alter und Signalement hatten keinen signifikanten Einfluss darauf, ob der jeweilige Hund gut oder schlecht auf die Therapie ansprach (Fischer et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die ILIT eine effektive und sichere Methode zur Therapie der CAD ist, hierbei aber schneller zu einer klinischen Besserung führt als die subkutane ASIT (Fischer et al. 2016).

Auch die sublinguale Immuntherapie (SLIT) stammt ursprünglich aus der Humanmedizin. Die Allergene werden sublingual verabreicht, in den USA werden hierfür Sprays benutzt (Koch 2015).

De Boer et al. untersuchten 2016 die klinischen und immunologischen Auswirkungen der SLIT bei zehn Hunden mit CAD, die auf Hausstaubmilben sensibilisiert waren (DeBoer et al. 2016). Hierfür wurde ein Protokoll aus der Humanmedizin angewandt (DeBoer et al. 2016). Die Patienten erhielten sechs Monate lang eine SLIT, gleichzeitig wurde die Dosis des oralen Methylprednisolons, welches die Hunde erhielten, gesenkt (DeBoer et al. 2016). Alle zwei Monate wurden die klinischen Symptome anhand eines CADESI- und eines Pruritus- Scores beurteilt, sowie die Konzentration von gegen Hausstaubmilben gerichteten IgE und IgG im Serum der Patienten gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass die SLIT zu einer Verbesserung der klinischen Symptome führte, auch die serologischen Veränderungen stützen diese Aussage (DeBoer et al. 2016).

Fujimura und Ishimaru konnten darüber hinaus in einer prospektiven Pilotstudie zeigen, dass eine Rush-SLIT gegen Umweltallergene bei 30 von CAD betroffenen Hunden effektiv war und zu keinen schweren Nebenwirkungen führte (Fujimura und Ishimaru 2016)

In den USA wird die SLIT bei Hunden mit Hilfe von Sprays durchgeführt, die individuell für den jeweiligen Pateinten, basierend auf den positiven Reaktionen in vorangegangenen Allergietests, hergestellt werden (Koch 2015). Die Allergene werden über ein Pumpspray direkt auf die Schleimhaut unter und um die Zunge aufgetragen, anschließend werden die Allergene von oromukosalen dendritischen Zellen aufgenommen und verarbeitet (Koch 2015). Vorteil dieser Methode der ASIT ist vor allem die einfache Applikationsart (Koch 2015). Besitzer, die sich nicht in der Lage sehen ihrem Hund regelmäßig die Allergenlösung zu injizieren oder Angst vor Nadeln haben, können so trotzdem eine ASIT durchführen. Auch Hunde, die eine Injektion nicht tolerieren, können mit Hilfe der SLIT behandelt werden (Koch 2015). In der Regel werden Dosierungsschemata angewandt, die eine zweimal tägliche Applikation vorsehen, es existieren unterschiedliche Dosierungsprotokolle (Koch 2015).

Die optimale Behandlungsdauer ist unbekannt, allerdings sollte die Therapie mindestens ein Jahr lang fortgesetzt werden (Koch 2015). Zur Bestimmung der Effizienz der SLIT und zur Evaluierung der verschiedenen Behandlungsprotokolle sind weitere Studien notwendig (Koch 2015). Ein Vergleich der subkutanen ASIT, der SLIT und der ILIT hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz bei 30 Hunden mit nicht-saisonalen CAD deutet darauf hin, dass sowohl die SLIT als auch die ILIT die klinischen Symptome der CAD lindern können, die ILIT aber häufiger zu einer Rückkehr zum Normalzustand führte (Fischer et al. 2020). Es gibt also mehrere Möglichkeiten der ASIT, hinsichtlich der moderneren Methoden wie SLIT und ILIT sind noch weitere Studien nötig.

2.4.5.3 Prävention und Behandlung von Sekundärinfektionen

Sekundärinfektionen führen zur Vermehrung des Juckreizes und zu chronischen Schäden der Hautstruktur und Hautbarriere (Noli et al. 2014 S. 317). Deswegen sind die Behandlung dieser Infektionen und die Prävention von Rezidiven wichtig. Dazu können Shampoos oder Lotionen mit desinfizierenden Inhaltsstoffen (Antimykotika, Chlorhexidin, organische Säuren, Phenole, usw.) an den betroffenen Stellen oder im Gehörgang angewandt werden (Noli et al. 2014 S. 317).

Einige neuere zuckerhaltige Produkte beruhen auf einer antiadhäsiven Technik, es entsteht eine Interferenz mit mikrobiellen Rezeptoren, die die Adhäsion der Bakterien an Epithelzellen ermöglichen. Die Anwendung sollte unabhängig von Präparat und Wirkstoff häufig genug erfolgen, um einer Infektion vorzubeugen (Noli et al. 2014 S. 317). Shampoos sollten zweimal pro Woche, Sprays einmal täglich appliziert werden. In schweren Fällen ist möglicherweise eine lebenslange tägliche Anwendung notwendig. Bei extrem sensiblen Tieren, die zu Hefepilzinfektionen neigen, können Pulstherapien mit Itraconazol, zwei oder drei Mal wöchentlich, erfolgen (Noli et al. 2014 S. 317).

2.4.5.4 Wiederherstellung der Hautbarriere

Da die Hautbarriere bei Patienten mit CAD verändert ist, sollte die Stabilisierung der kutanen Barriere Bestandteil der multifaktoriellen Therapie sein (Noli et al. 2014 S. 317).

Dazu stehen sowohl diätetische als auch topische Präparate zur Verfügung. Da Atopiker qualitativ und quantitativ defizitäre Lipide des Stratum corneum aufweisen, soll die orale Gabe essenzieller mehrfach ungesättigter Fettsäuren zur Verbesserung dieser beitragen (Noli et al. 2014 S. 318).

Hierfür gibt es spezielle Diäten, konzentrierte Öle oder Kapseln. Auch topische Produkte wie Shampoos, Lotionen oder Spot-ons mit Ceramiden, Fettsäuren, Hafermehl oder Phytosphingosin können appliziert werden. Die Studienlage zu den zahlreichen Präparaten ist recht dünn, eindeutig positive kosmetische Effekte wie weiches, glänzendes Fell sind aber festzustellen (Noli et al. 2014 S.318). So führte ein spezielles mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Antioxidantien und pflanzlichen Polyphenolen angereichertes Diätfutter bei 17 Hunden mit CAD über 8 Wochen lang verfüttert, zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Symptomatik, wie Juckreiz, Belecken, Rötung und Kratzen (Witzell-Rollins et al. 2019). Die Bewertung wurde sowohl vom Tierbesitzer oder der Tierbesitzerin als auch von der behandelnden Tierärztin oder dem Tierarzt vorgenommen (Witzell-Rollins et al. 2019). Die International Task Force on Canine Atopic Dermatitis sieht im Einsatz oraler mehrfach ungesättigter Fettsäuren zwar einen kleinen Vorteil durch eine geringe Besserung der klinischen Symptome, die Auswirkung ist aber so gering, dass essenzielle Fettsäuren (EFAs) nicht zur Monotherapie der Atopie geeignet sind (Olivry et al. 2010).

Allerdings wurde zumindest für ein orales Präparat ein Glukokortikoid-sparender Effekt festgestellt, ob andere Präparate oder mit EFAs angereicherte Diäten auch dazu führen, ist unbekannt (Olivry et al. 2010). Darüber hinaus muss eine Supplementierung über mindestens acht Wochen erfolgen, um einen möglichen Erfolg festzustellen. Derzeit gibt es keine Hinweise darauf, dass gewisse Präparate, Dosierungen oder Kombinationen von mehrfach ungesättigten Fettsäuren besser wirken als andere. Mit EFAs angereicherte Diäten enthalten aber in der Regel höhere Konzentrationen als orale Ergänzungen (Olivry et al. 2015).

Die Ergebnisse von klinischen Versuchen mit topischen Präparaten sind sehr inkonsistent, sie können zwar helfen, Defizite in der Lipidbarriere atopischer Hunde zu normalisieren, als Monotherapie sind sie allerdings nicht ausreichend (Olivry et al. 2015).

Die Verwendung topischer Präparate als Bestandteil der multimodalen Therapie sollte gegen den Einsatz oraler Supplemente hinsichtlich Kosten, Nutzen und Anwendungsfreundlichkeit abgewogen werden (Olivry et al. 2015). Werden mit EFAs angereicherte Diäten verfüttert, ist der zusätzliche positive Einfluss topischer Substanzen mit hoher Wahrscheinlichkeit sehr gering (Olivry et al. 2015).

Weitere Nahrungsergänzungsmittel, die Panthotenate, Nicotinamide, Histidin und Inositol enthalten, sind in der Lage bei gesunden Hunden die Produktion von Lipiden der Hautbarriere in vitro zu erhöhen und den transepithelialen Wasserverlust in vivo zu erniedrigen (Olivry et al. 2010). Ob atopische Hunde davon profitieren, dazu sind weitere Studien nötig (Olivry et al. 2010).

2.4.5.5 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie von Juckreiz und Entzündung stellt einen weiteren Therapieansatz dar. Bei lokalen oder multifokalen Läsionen ist der zeitlich begrenzte Einsatz topischer Glukokortikoide zur Reduktion klinischer Symptome sehr effektiv, diese können auch in Kombination mit anderen Therapien angewandt werden (Olivry et al. 2015, Gortel 2018). Um das Risiko einer Atrophie der Haut durch die Anwendung dieser Präparate möglichst gering zu halten, sollten diese nach einer initialen Phase mit täglicher Verabreichung intermittierend eingesetzt werden. Die Anwendungsdauer und Applikationshäufigkeit orientiert sich am Patienten und wird bis zum vollständigen und stabilen Rückgang der Symptome fortgesetzt (Olivry et al. 2015).

In einem Vergleich eines Hydrocortisonaceponat-haltigen Sprays mit dem Einsatz von Ciclosporin über 84 Tage wurde kein signifikanter Unterschied was Einfachheit der Anwendung, Effektivität und Toleranz betrifft, festgestellt. Auch die längerfristige Anwendung dieses Produktes scheint sicher und wirksam zu sein. Eine zweimal wöchentliche Applikation des Sprays wird von den Patienten meist gut toleriert und kann die Phasen zwischen akuten Schüben verlängern (Gortel 2018).

Patienten, deren Haut durch den lokalen Einsatz von Glukokortikoiden sichtbar dünner geworden ist, können alternativ mit Tacrolimus-Salbe behandelt werden. Anfangs wird diese Salbe eine Woche lang zweimal täglich aufgetragen, dann wird die Frequenz soweit reduziert, bis die klinischen Symptome gerade noch unter Kontrolle sind (Olivry et al. 2015).

Für ein akutes Aufflammen der CAD ist Tacrolimus allerdings nicht geeignet, da eine Verbesserung erst nach einiger Zeit eintritt. Aufgrund der relativ hohen Kosten hat der Einsatz dieses Präparates, abgesehen von Patienten mit bereits atrophischer Haut, keine wesentlichen Vorteile gegenüber dem Einsatz topischer Glukokortikoide (Olivry et al. 2015, Olivry et al. 2010).

Auch Ciclosporin, orale Glukokortikoide und Oclacitinib sind hilfreich, um den Juckreiz in Schach zu halten. Oclacitinib und systemisch wirksame Glukokortikoide führen schneller zu einer Besserung als Ciclosporin. Sowohl die orale Gabe von Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon, als auch von Oclacitinib ist bei akuten Schüben sehr effektiv. Die Nebenwirkungen der oralen Glucocorticoide sind abhängig von Dosis, Dauer der Anwendung und dem Wirkstoffgehalt des Präparates. Als Nebenwirkungen beschrieben sind insbesondere Polyurie, Polydypsie, Polyphagie, verzögerte Wundheilung, Calcinosis cutis, Diabetes mellitus, Pankreatitis, etc. (Olivry et al. 2015, Gebrauchsinformation Dermipred).

Der Einsatz systemischer Glukokortikoide als Langzeittherapie der chronischen atopischen Dermatitis ist aufgrund der unerwünschten Wirkungen begrenzt, diese sind in der Regel abhängig von Dosis und Dauer der Therapie (Olivry et al. 2010). Für eine kurzzeitige Behandlung über einige Tage bis Wochen bei akutem Aufflammen der CAD in einer Startdosis von 0,5-0,1 mg/kg pro Tag bei sonst gesunden Hunden sind orale Glukokortikoide aufgrund ihrer sehr schnellen und breiten anti-inflammatorischen und anti-pruriginösen Wirksamkeit eine sehr gute Wahl (Gortel 2018). Die Dosis wird nach einigen Tagen erniedrigt und an die Symptomatik angepasst (Olivry et al. 2010).

Die PatientenbesitzerInnen tolerieren für solch kurze Zeiträume die häufig vorkommenden Nebenwirkungen in der Regel gut, wenn sie entsprechend darauf vorbereitet wurden und der Einsatz zeitlich begrenzt ist (Gortel 2018). Obwohl mittlerweile auch neuere Medikamente zur Verfügung stehen, haben Glukokortikoide aufgrund ihrer schnellen Wirkung und der effektiven anti-inflammatorischen Eigenschaften speziell zur Behandlung stark entzündeter und bereits veränderter Hautareale oder der Ohren ihre Daseinsberechtigung (Gortel 2018).

Sie sollten allerdings nicht längerfristig zusammen mit Ciclosporin oder Oclacitinib eingesetzt werden, denn es besteht zumindest theoretisch ein höheres Risiko der Immunsuppression, was möglicherweise zu ernststen Infektionen der Haut oder anderer Organe führen kann (Olivry et al. 2015).

Eine Kombination oraler Glukokortikoide mit Lokivetmab ist allerdings unbedenklich. Vor dem Einsatz zu beachten sind auch die zahlreichen Kontraindikationen wie Diabetes mellitus, Hyperadrenocorticismus, Osteoporose, Herzinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, Demodikose, Virusinfektionen etc (Gortel 2018, Gebrauchsinformation Dermipred).

Eine sichere und nützliche Alternative zur Langzeittherapie mit Glukokortikoiden stellt Ciclosporin dar. Obwohl die Remission der Symptome im Vergleich zu anderen Therapeutika langsamer voranschreitet, ist Ciclosporin nach einigen Wochen in der Reduktion von Juckreiz und Hautläsionen ähnlich effektiv wie Oclacitinib. Um eine schnellere Reduktion des Juckreizes zu erreichen, kann Ciclosporin die ersten ein bis drei Wochen mit Glukokortikoiden oder Oclacitinib kombiniert werden, auch wenn eine längerfristige Kombination nicht anzuraten ist. Außerdem ist eine gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Lokivetmab zur Beschleunigung der Remission möglich (Gortel 2018). Sobald die CAD klinisch unter Kontrolle ist, wird die Dosis von 5 mg/kg herabgesetzt oder der Abstand zwischen der Applikation verlängert (Olivry et al. 2015).

Der Einsatz von Ciclosporin hat einige Vorteile. So kann dieser Wirkstoff ab einem Alter von sechs Monaten eingesetzt werden, es ist eine sehr breite antiinflammatorische Wirkung vorhanden, die Applikation wird auch über längere Zeiträume gut toleriert und meist ist eine Dosisreduktion möglich (Gortel 2018). Nachteile sind der zeitverzögerte Wirkungseintritt, was für das Management akuter Schübe nicht sehr nützlich ist, die hohen Kosten für große oder schwere Hunde und die Wechselwirkungen mit zahlreichen Medikamenten (Gortel 2018).

Mögliche Nebenwirkungen sind häufiger vorübergehende gastro-intestinale Beschwerden, Gingivahyperplasie, Lethargie, Anorexie, Hypersalivation und Hyperaktivität (Gebrauchsinformation Atopica). Trotzdem wird Ciclosporin gerne als Alternative zu oralen Glucocorticoiden eingesetzt, insbesondere bei chronischer Otitis externa, starken Entzündungen wie Pododermatitis und sekundären Hautveränderungen. Ein häufiger Fehler ist die routinemäßige Dosisreduktion nach vier Wochen, auch wenn nur eine geringe Verbesserung zu sehen ist. Das sollte vermieden werden (Gortel 2018). Liegen ernsthafte Infektionen vor, hat das Tier Diabetes mellitus oder bestehen bzw. bestanden Neoplasien ist von einer Applikation abzuraten (Gortel 2018).

Sowohl als Langzeit- als auch als Kurzzeittherapie kann der Janus Kinase 1-Hemmer Oclacitinib genutzt werden (Gortel 2018).

Zahlreiche pro-inflammatorische und Juckreiz auslösende Zytokine und deren Rezeptoren werden dadurch gehemmt. Massive Infektionen, Otitis, Lichenifikation und Pododermatitis könnten die Wirkung allerdings einschränken (Gortel 2018). Für den Einsatz von Oclacitinib sprechen der schnelle Wirkungseintritt, die gute Akzeptanz der Verabreichung, die effektive Juckreizreduktion und die geringe Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Gortel 2018).

Initial wird Oclacitinib über 14 Tage in einer Dosis von 0,4-0,6 mg/kg zweimal täglich, anschließend einmal täglich verabreicht (Olivry et al. 2015). Nach vollständiger Remission der Symptome ist auch hier eine Reduzierung der Dosis anzuraten, falls das möglich ist. Zu beachten ist auch, dass dieser Wirkstoff für Tiere unter 12 Monaten nicht zugelassen ist (Olivry et al. 2015). Die einmal tägliche Einnahme von Oclacitinib über einen längeren Zeitraum scheint recht sicher zu sein, die Langzeitsicherheit anderer Dosierungsschemata ist allerdings unbekannt (Olivry et al. 2015). Manche Patienten zeigen allerdings vermehrt Juckreiz, wenn von einer zweimal täglichen Gabe auf einmal täglich umgestellt wird (Gortel 2018). Mögliche unerwünschte Wirkungen sind Infektionen des Harntrakts, Erbrechen, Durchfall, Otitis und Pyodermie, dies betrifft ca. 5 – 10 % der Hunde. Kontraindikationen sind schwere Infektionen und Neoplasien (Gortel 2018, Olivry et al. 2015).

Ein relativ neues Immuntherapeutikum ist Lokivetmab. Einzigartig ist hierbei, dass es sich um einen monoklonalen caninen Antikörper gegen Interleukin 31, das bei der Entstehung von Juckreiz eine wichtige Rolle spielt, handelt (Gortel 2018).

Somit ist das Wirkungsspektrum im Vergleich zu Oclacitinib, dass mehrere Zytokine beeinflusst, deutlich enger. Lokivetmab wird alle vier bis acht Wochen subcutan injiziert und ist zur Langzeittherapie sowie für akute Schübe geeignet (Gortel 2018). Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffarten kann Lokivetmab gefahrlos mit Oclacitinib, oralen Glukokortikoiden oder Ciclosporin kombiniert werden. Außerdem kann es auch bei Infektionen, Neoplasien und Demodikose eingesetzt werden, da bisher keine Kontraindikationen bekannt sind, obwohl schon unerwünschte Wirkungen dokumentiert wurden (Gortel 2018).

Ebenfalls effektiv scheint die subcutane Injektion von caninem Interferon-Gamma zu sein, 5000 bis 10 000 Einheiten/kg, zuerst dreimal wöchentlich vier Wochen lang, dann einmal wöchentlich alle vier Wochen (Olivry et al. 2015).

Spricht ein Patient nicht auf Glukokortikoide oder Oclacitinib an, müssen die Ursachen überdacht werden. Andere Differentialdiagnosen und sekundäre Faktoren wie Hautinfektionen, Ektoparasiten usw. sollten in Betracht gezogen werden (Olivry et al. 2015).

Über die Notwendigkeit regelmäßiger Blut- und Harn-Kontrollen bei längerfristigem Einsatz von Ciclosporin und Oclacitinib herrscht Uneinigkeit (Olivry et al. 2015). Entwickeln sich allerdings klinische Symptome einer systemischen Erkrankung, müssen entsprechende Tests eingeleitet werden (Olivry et al. 2015).

Werden orale Glukokortikoide über einen längeren Zeitraum eingesetzt, sollten aufgrund des erhöhten Risikos für Harnwegsinfektionen regelmäßige Harnanalysen und Harnkulturen durchgeführt werden (Olivry et al. 2015).

Weniger hilfreich für das Management der CAD sind orale Antihistaminika. Um akute Schübe abzufangen und die Wirkung des Histamins zu verhindern, muss mit der Gabe oraler Antihistaminika schon vor dem Aufflammen der Symptome begonnen werden, am besten werden diese täglich verabreicht (Olivry et al. 2010). Allerdings profitieren wohl nur manche Hunde mit CAD in geringem Umfang davon, der Effekt scheint zwischen den Individuen sehr zu schwanken (Olivry et al. 2010). Die erste Generation Typ 1 Antihistaminika hat auch einen sedierenden Effekt, möglicherweise ist eine klinische Verbesserung darauf zurückzuführen (Olivry et al. 2010). Der Einsatz oraler Antihistaminika ist aufgrund der beschränkten Wirkung eher bei Patienten mit milder Symptomatik anzuraten, Antihistaminika mit nachgewiesener Bioverfügbarkeit oder mit bekanntem Effekt bei dieser Tierart sind hierbei bevorzugt anzuwenden (Olivry et al. 2010, Olivry et al. 2015).

Einen neuen Therapieansatz stellt die Gabe von Cholecalciferol dar. Studien in der Humanmedizin zum Einsatz von Vitamin D bei humaner atopischer Dermatitis erzielten vielversprechende Ergebnisse (Klinger et al. 2018). In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde untersucht, ob Cholecalciferol auch bei CAD wirksam eingesetzt werden kann. Hierfür wurden 23 Hunden über acht Wochen systemisch Cholecalciferol (16 Hunde), ein Vitamin D-Rezeptoranalagon (8 Hunde) oder ein Placebo (13 Hunde) verabreicht (Klinger et al. 2018). Die Gruppe, die systemisches Cholecalciferol erhielt zeigte signifikant weniger Juckreiz und Hautläsionen als die Placebogruppe (Klinger et al. 2018).

Allerdings waren keine Unterschiede des transepidermalen Wasserverlust sowie des Haut-pH-Wertes feststellbar. Reduzierter Juckreiz stand eng mit einem Anstieg des 25-Hydroxycholecalciferol im Serum in Zusammenhang (Klinger et al. 2018).

3.Material und Methoden

Das Ziel dieser Studie war es, es herauszufinden, in wie vielen Fällen der letzten 14 Jahre an der VetmedUNI Vienna waren die Besitzer der allergischen Hunde mit kutaner, oder kutaner und gastrointestinaler Symptomatik bereit, diese diagnostisch aufzuarbeiten. Zusätzlich wurde erfasst, genau welche Symptomatik in diesen Fällen gezeigt wurde, welche Hunde betroffen waren und wie das diagnostische Vorgehen war. Dazu wurden alle im Tierspitalinformationssystem (TIS) registrierten Hunde, im Zeitraum von 01.01.2005 bis 12.03.2019 berücksichtigt, die den Auswahlkriterien (siehe 3.1) entsprachen. Zur Literaturrecherche wurden thematisch relevante Artikel, Publikationen und Fachbücher herangezogen. Verwendet wurden dazu verschiedene Suchmaschinen wie Pubmed, Scopus und Google Scholar. Für die klinischen Fälle diente das Tierspitalinformatinssystem (TIS) als Grundlage.

3.1. Auswahlkriterien

Berücksichtigt wurden alle im TIS registrierten Fälle von Hunden, die im Zeitraum von 01.01.2005 bis 12.03.2019 an der Veterinärmedizinischen Universität Wien in der dermatologischen Ambulanz, der Notambulanz und der gastroenterologischen Ambulanz vorgestellt wurden und als Diagnose, Differentialdiagnose oder Verdachtsdiagnose eines oder mehrere der folgenden Schlüsselwörter enthielten: „Futtermittelunverträglichkeit, Allergie, Atopie, Futtermittelsensitivität, Futterallergie, Futtermittelallergie. Die Begriffe wurden weiträumig gefasst, da aufgrund der teils schwierigen Unterscheidung zwischen Futtermittelallergie und Futtermittelunverträglichkeit nicht davon ausgegangen werden kann, dass unter den behandelnden Tierärztinnen und Tierärzten Konsens über die zu gebrauchenden Begriffe herrscht. Darüber hinaus wurden unspezifische Bezeichnungen wie Allergie mitaufgenommen, denn die genauere Differenzierung oder Diagnostik einer Allergie gestaltet sich insbesondere bei mehreren zugrunde liegenden Problemen oder mangelnder BesitzerInnencompliance als schwierig.

3.2. Parameter

Die Suche im TIS gab einige für diese Studie relevanten Parameter bereits vor, wie die Rasse, das Alter durch das Geburtsdatum, das Geschlecht und das Alter bei Diagnosestellung. Des Weiteren wurden zusätzliche Parameter durch das Lesen der Patientenakten erfasst.

Ermittelt wurden das Alter bei Erstvorstellung mit entsprechender Symptomatik, ob und wie lange eine Ausschlussdiät (ASD) durchgeführt wurde, welche Futtermittel dazu verwendet wurden, insbesondere ob kommerziell erhältliche Alleinfuttermittel oder selbst zusammengestellte Rationen gewählt wurden und wie viele Ausschlussdiäten insgesamt durchgeführt wurden. Auch die zeitliche Differenz zwischen der Erstvorstellung und Diagnosestellung wurde ermittelt, denn gerade bei einem komplexen Krankheitsbild wie einer Allergie ist dies von besonderem Interesse. Außerdem wurde versucht zu ermitteln, ob es sich tatsächlich um eine Futtermittelunverträglichkeit, Canine Atopische Dermatitis (CAD) oder Futtermittelunverträglichkeit mit gleichzeitig vorliegender CAD handelt. Hierfür wurden unter anderem die Durchführung einer ASD, die erfolgte Diagnostik sowie das Vorliegen rein saisonalen Juckreizes als Auswahlkriterium herangezogen. Darüber hinaus wurden die Symptome in gastrointestinale, dermatologische oder gastrointestinale und dermatologische Symptome eingeteilt. Im Folgenden wird näher auf die Kriterien zur Einteilung der Fälle in bestätigte Futtermittel-unverträglichkeit, CAD oder CAD mit gleichzeitig bestehender Futtermittelallergie eingegangen sowie die miteinbezogenen Symptome näher definiert.

3.3 Einteilung der Symptomatik

Dermatologische Symptome

Unter den dermatologischen Symptomen wurden primärer an allergischen Prädilektionsstellen lokalisierter Juckreiz, sowie Effloreszenzen in Form von Erythemen ebenfalls an den allergischen Prädilektionsstellen, allergische Otitis externa und z.B. Urticaria verstanden, jedoch erst nach dem Ausschluss der entsprechenden Differentialdiagnosen (z.B. Ektoparasiten und Sekundärinfektionen). Auch Veränderungen, die Hinweise auf das Vorliegen eines Juckreizes geben konnten wie Exkoriationen, Erosionen und fokale Alopezie, aber auch Krusten, epidermale Kollaretten, Hyperplasie, Hyperpigmentation bis Lichenifikation wurden miteinbezogen.

Gastrointestinale und dermatologische Symptome

Hierunter wurde das gleichzeitige Vorliegen gastrointestinaler und dermatologischer Symptome verstanden. Als gastrointestinale Symptome galten nach Ausschluss anderer Ursachen das wiederkehrende Vorliegen von Durchfall, Erbrechen, Borborygmen, häufige Flatulenzen oder sehr weiche Kotkonsistenz. Das einmalige Vorkommen gastrointestinaler Symptome ohne Hinweis auf einen Zusammenhang mit einer Futtermittelunverträglichkeit (FMU) bei sonst ausschließlich dermatologischer Symptomatik wurde hierbei nicht berücksichtigt.

Es wurden keine Patienten mit ausschließlich gastrointestinalen Symptomatik einbezogen.

3.4 Zuordnung der Fälle

Die Patienten, bei denen nur vorberichtlich durch die Patientenbesitzerin oder den Patientenbesitzer Hinweise auf etwaige Allergien und Unverträglichkeiten angeführt waren, diese jedoch nicht auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien weiter abgeklärt wurden, wurden nicht miteinbezogen.

Futtermittelunverträglichkeit (FMU)

Um als FMU eingeordnet zu werden, gab es verschiedene Kriterien. Im optimalen Fall wurde eine konsequente ASD, die mindestens vier Wochen dauerte, mit anschließender Provokation durchgeführt. Die jeweilige Symptomatik hat sich unter der ASD erheblich gebessert und war durch die Provokation wieder hervorzurufen.

Fälle, in denen der Patientenbesitzer oder die Patientenbesitzerin keine Rückmeldung mehr über die erfolgte Provokation gegeben hat, wurden als Futtermittelunverträglichkeit eingeordnet, wenn aus den TIS-Einträgen ersichtlich war, dass zu dem für die ASD verwendeten Futter zurückgewechselt wurde und das Tier danach nicht mehr mit der ursprünglichen Problematik vorgestellt wurde. In diesen Fällen ist davon auszugehen, dass während der Provokation Probleme auftraten, da nach der Provokation wieder zu dem Futter für die Ausschlussdiät zurück gewechselt wurde. Wurde das Tier anschließend nicht mehr mit der ursprünglichen Problematik vorgestellt, nachdem zu dem ursprünglichen Futter während der ASD gewechselt wurde, ist es sehr wahrscheinlich, dass keine Symptome mehr auftraten.

Erfolgte keine Provokation, wurden diese Fälle als bestätigte Futtermittelunverträglichkeit eingeordnet, wenn eine deutliche Besserung der Symptome zu erkennen war und aus den Patientenakten ersichtlich war, dass das Futter mindestens ein Jahr weiter gefüttert wurde, sowie in dieser Zeit keine Wiedervorstellung an der Veterinärmedizinischen Universität mit gastrointestinalen oder dermatologischen Symptomen erfolgte.

Als Mindestzeitraum des Follow-Up bei Hunden ohne Provokation wurde ein Jahr gewählt, um hinsichtlich der dermatologischen Symptome die von CAD betroffenen Hunde, die eine saisonale Symptomatik zeigen, auszuschließen. Sonst könnte die Besserung unter der ASD ohne erfolgte Provokation nur rein zufällig durch den Wegfall saisonaler Allergene erfolgt sein. Hinsichtlich der gastrointestinalen Symptomatik ist der Zeitrahmen eines Jahres insofern sinnvoll, da unabhängig von der erfolgten Diagnostik einige Krankheiten anderer Genese zu rezidivierenden gastrointestinalen Störungen führen können und auch hier die Besserung unter der ASD zufällig in den symptomlosen Zeitraum fallen kann. Erfolgt innerhalb eines Jahres kein Rückfall, ist eine andere Ursache als eine FMU sehr unwahrscheinlich, wenn die ASD weiter beibehalten wurde. Eine Dauer der ASD unter vier Wochen wurde bei gastrointestinalen Störungen akzeptiert, wenn diese sich auch innerhalb der kurzen Dauer der ASD vollständig gebessert haben, eine aktuelle negative Kotprobe vorlag oder der Hund entwurmt wurde, und die Symptome eindeutig durch bestimmte Futtermittel wieder zu provozieren waren. Hier ist ein Zusammenhang mit einer FMU als sehr wahrscheinlich anzunehmen. In einem Fall war die Reaktion auf bestimmte Futtermittelbestandteile so eindeutig, dass auch dieser miteinbezogen wurde, obwohl keine korrekte Ausschlussdiät erfolgte.

Ausschlusskriterien

Es wurden keine Patienten mit ausschließlich gastrointestinaler Symptomatik miteinbezogen, aber Patienten mit kutanen sowie gleichzeitig gastrointestinalen Symptomen. Ausgegrenzt hiervon wurden ganz bewusst alle Fälle, in denen die gastrointestinalen Symptome nicht durch eine ASD allein zu beherrschen waren, sondern nur über den zusätzlichen längerfristigen Einsatz von Medikamenten wie z.B. Tylosin. Diese Fälle wurden im TIS als Antibiotika responsiver Durchfall oder auch Bakterielle Dünndarm Überwucherung, oder „Inflammatory Bowel Disease (IBD)“ angesprochen. Bei den IBD Patienten wurde die Diagnose idR durch eine Endoskopie und Histologie bestätigt.

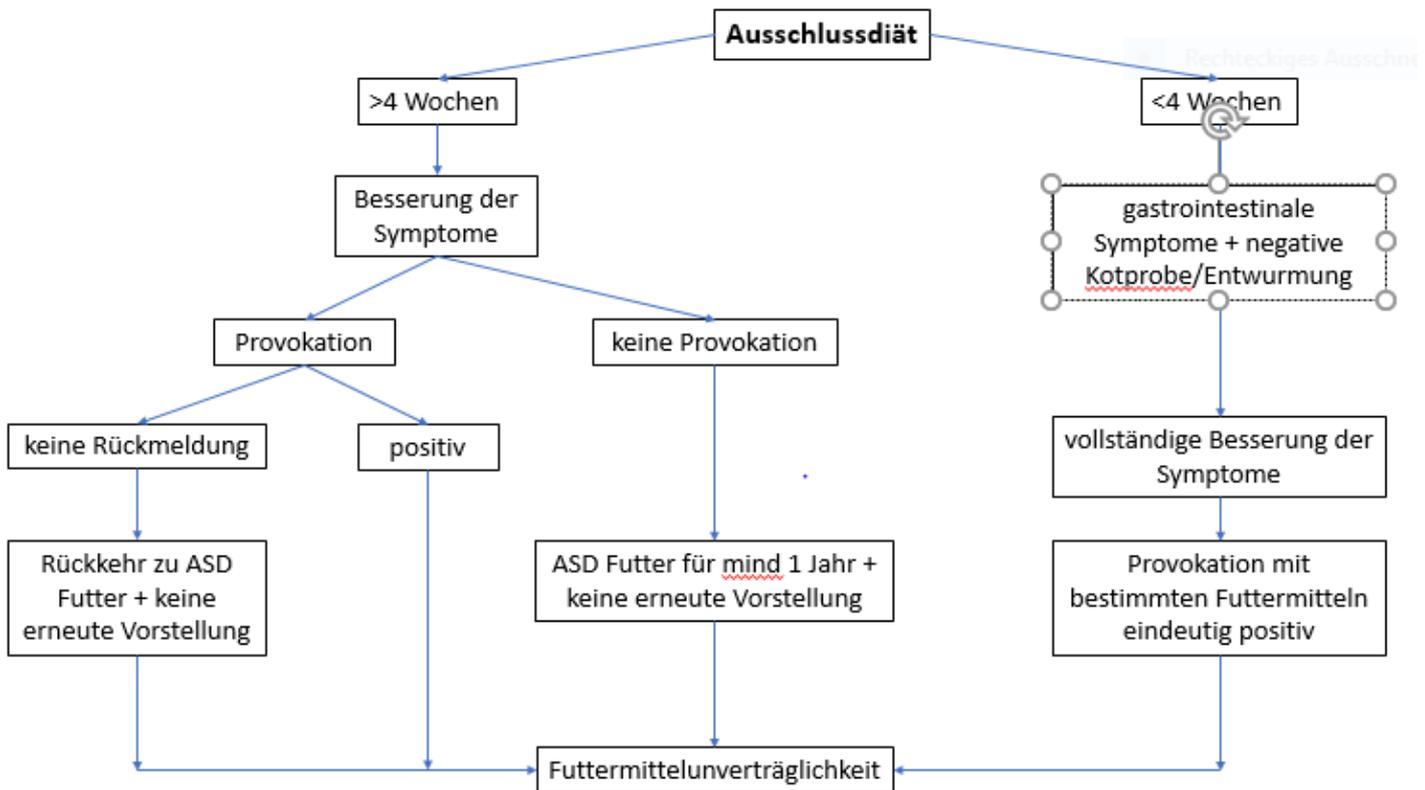


Abbildung 6: Darstellung des Entscheidungsprozesses bei allergischen Patienten mit asaisonaler Hautsymptomatik, als auch Patienten mit allergischer asaisonaler Hautsymptomatik und gastrointestinalen Symptomen

Canine Atopische Dermatitis

Patienten, welche klinische Kriterien der CAD erfüllt hatten, und die Durchführung einer mindestens vier Wochen dauernden Ausschlussdiät ohne Besserung der kutanen Symptome absolvierten, wurden der CAD Kategorie nach dem Ausschluss der Ektoparasiten (mittels Hautgeschabsel oder mithilfe einer diagnostischen Therapie) und der Sekundärinfektionen zugeordnet. Für eine korrekte Diagnose der CAD sollte die ASD länger fortgesetzt werden, jedoch für den Zweck dieser Studie wurde eine ASD Dauer von mindestens vier Wochen akzeptiert. Traten die dermatologischen Symptome rein saisonal auf und klangen außerhalb der Allergiesaison deutlich bzw. vollständig ab, wurden auch diese Fälle als bestätigte CAD angeführt obwohl keine ASD durchgeführt wurde, oder die Dauer dieser vier Wochen unterschritt.

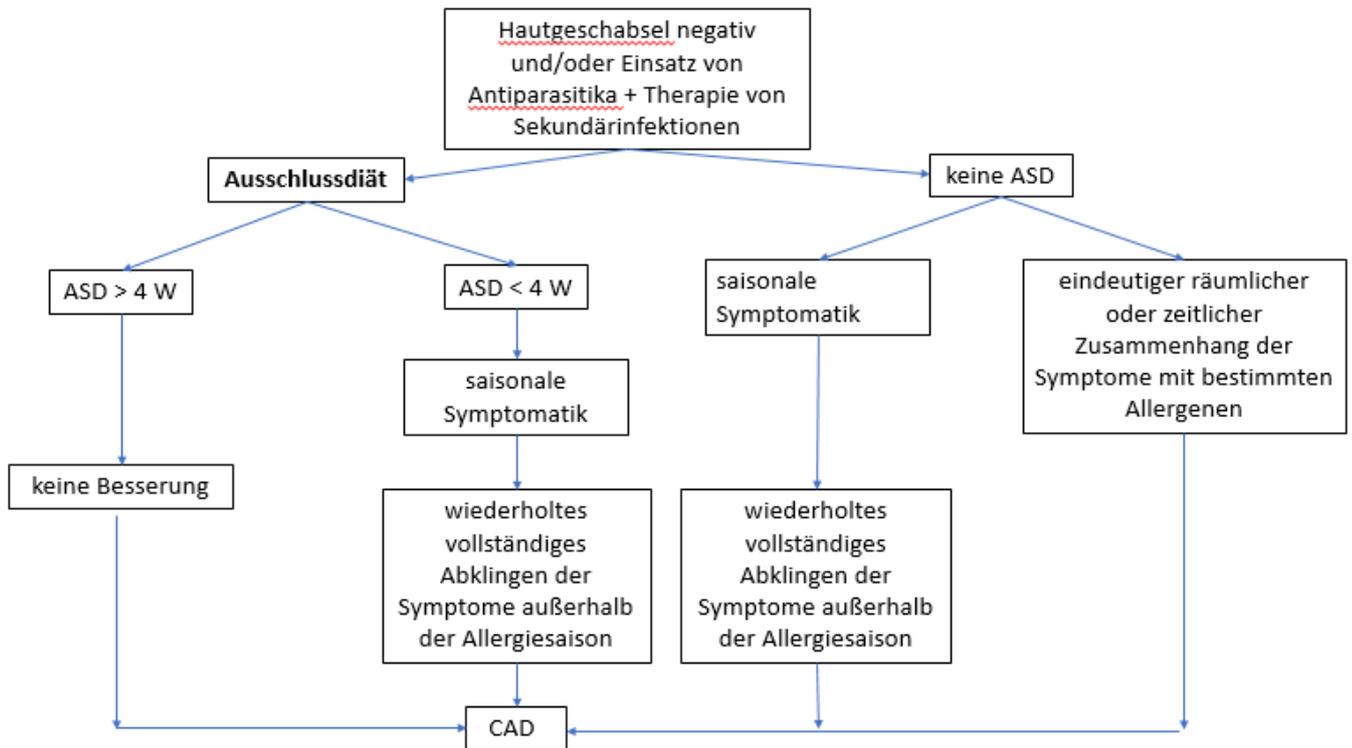


Abbildung 7: Darstellung der Einschlusskriterien der Patienten mit chronischem Juckreiz

Canine Atopische Dermatitis und Futtermittelunverträglichkeit

Für die Zwecke dieser Diplomarbeit war auch hier eine vierwöchige Ausschlussdiät Voraussetzung. Es wurde aber nur mit einer partiellen Verbesserung der Hautsymptomatik gerechnet. Im Falle einer Beteiligung gastrointestinaler Symptome wurde eine vollständige Besserung dieser Komponente erwartet, vorausgesetzt andere einfachen Ursachen wurden ausgeschlossen.

Hautfälle, die zwar keine vollständige Besserung der dermatologischen Symptomatik durch die Ausschlussdiät verzeichneten, aber unter ASD wesentlich besser zu managen waren, wurden auch als Atopische Dermatitis mit gleichzeitig vorliegender Futtermittelunverträglichkeit erfasst.

Der Ausschluss eines Ektoparasitenbefalls (insbesondere Sarkoptesräude, Flöhe und generalisierte Demodikose) wurde am Anfang der Diagnostik durchgeführt, bevor der Patient zu einer Allergieabklärung zugewiesen wurde.

Das erfolgte individuell vom Fall zu Fall unterschiedlich, entweder durch negative Hautgeschabsel (ausreichend zum Ausschluss einer Demodikose) oder den Einsatz eines entsprechenden Antiparasitikums (notwendig für den Ausschluss der Sarcopotesräude, beziehungsweise Flohallergie) oder eine Kombination von beidem.

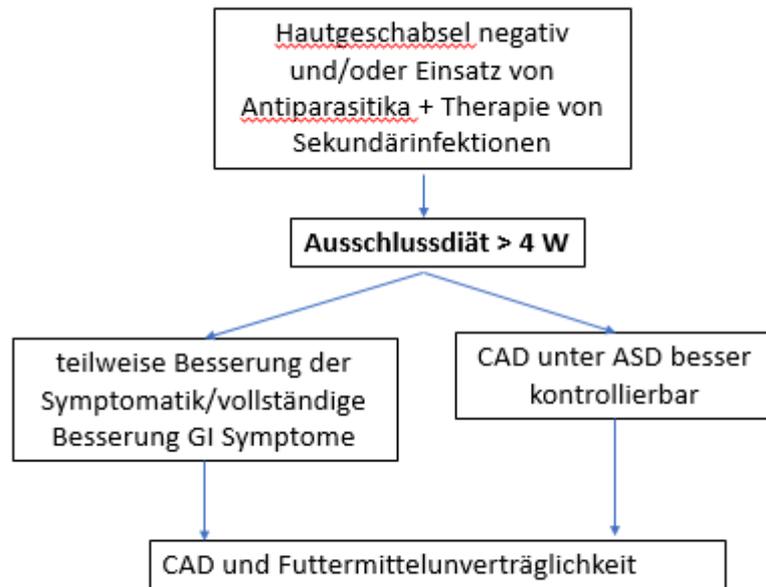


Abbildung 8: Darstellung des Entscheidungsprozesses bei Patienten mit dermatologischen Symptomen oder auch zusätzlich gastrointestinalen Symptomen

5. Ergebnisse

Durch das oben beschriebene Vorgehen wurden 835 Patienten identifiziert, deren Fälle von 01.01.2005 bis 12.03.2019 als Diagnose, Differentialdiagnose oder Verdachtsdiagnose „Futtermittelunverträglichkeit, Allergie, Atopie, Futtermittelsensitivität“, oder „Futterallergie“ enthielten. Von diesen 835 Patienten konnten 259 nach Durchsicht ihrer Krankengeschichte als Umwelt- und/oder Futtermittelallergiker mit kutanen oder kutanen und gleichzeitig gastrointestinalen Symptomen bestätigt werden. Das heißt 31,02 % der Differentialdiagnosen oder Diagnosen wurden in die Kriterien eingeordnet, 68,98 % konnten nicht zugeordnet werden. Insgesamt waren 102 der 259 inkludierten Patienten reine Futtermittelallergiker (39,38 %) mit überwiegend dermatologischer aber auch zusätzlich gastrointestinaler Symptomatik, 79 Hunde mit CAD (30,5 %) und 78 (30,1 %) sowohl von CAD betroffen als auch Futtermittelallergiker. Hierbei konnte kein kontinuierliches Ansteigen der Fallzahlen beobachtet werden, allerdings entsprachen in bestimmten Jahren besonders viele Fälle den Kriterien. In den Jahren 2007, 2008 und 2010 bis 2014 waren dies mehr als 0,20 % aller Hundepatienten des jeweiligen Jahres aller Abteilungen an der Veterinärmedizinischen Universität Wien (Abb.10) Insgesamt entsprachen von 01.01.2005 bis 12.03.2019 0,18 % aller Hunde, die in diesem Zeitraum ambulant oder stationär an der Veterinärmedizinischen Universität Wien (VMU) behandelt wurden, den Kriterien dieser Diplomarbeit (Abb. 9)

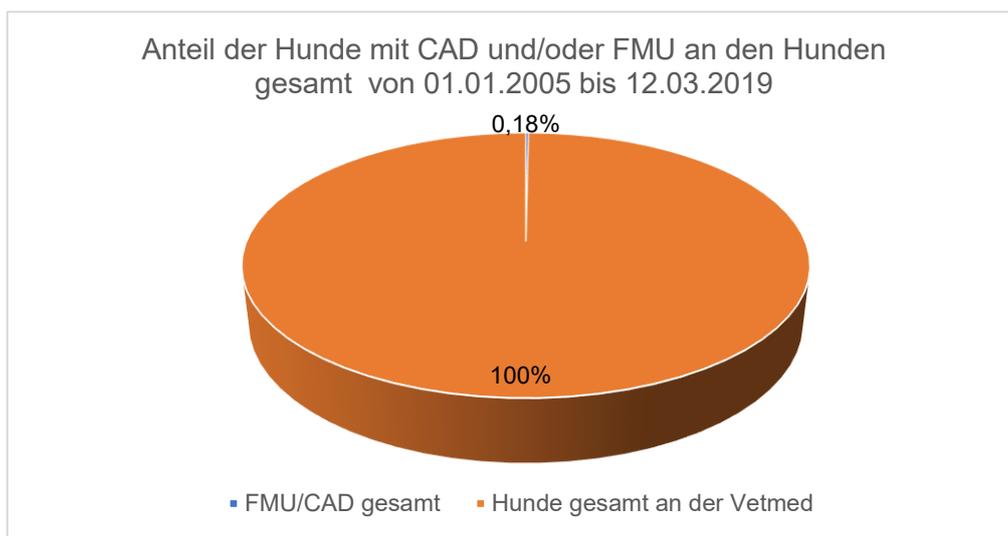


Abbildung 9: Das Kreisdiagramm stellt die Anzahl der Hunde, die den Auswahlkriterien der Diplomarbeit entsprachen in Relation zu allen Hunden, die von 01.01.2005 bis 12.03.2019 Patienten an der VMU waren dar.

Jahr	Hunde an er VMU/ Jahr	CAD und/oder FMU in Prozent/Jahr
2005	8 885	0,07%
2006	8 568	0,14%
2007	9363	0,40%
2008	9 310	0,20%
2009	9 883	0,15%
2010	9 761	0,26%
2011	10 348	0,33%
2012	10 087	0,29%
2013	10 458	0,24%
2014	10 797	0,22%
2015	11 060	0,07%
2016	12 291	0,04%
2017	12 382	0,11%
2018	12 378	0,02%
Bis 12.03. 2019	1 643	0,18%
gesamt	147 214	0,18%

Abbildung 10: Anteil der Hunde, die den Kriterien der Diplomarbeit entsprachen, an der Gesamtzahl der Hunde die an der VMU vorstellig wurden.

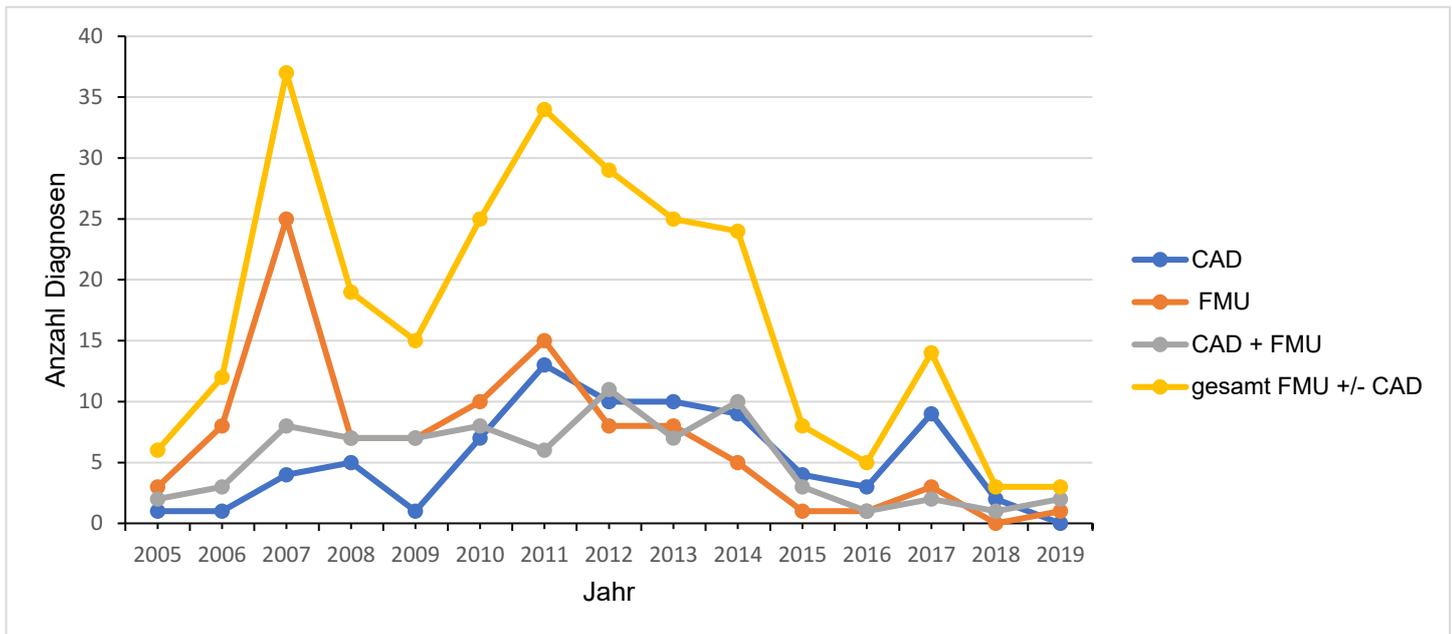


Abbildung 11: Das Diagramm stellt die Anzahl der Hunde, die den Auswahlkriterien entsprachen pro Jahr dar, die Gesamtzahl der Hunde sowie einzeln für CAD, FMU und CAD mit FMU entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Diplomarbeit.

5.1 Nationale

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der VetmedUNI mit dem Allergiemerkmal lag bei 4,6 Jahren (Median 3,6 Jahre), zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das durchschnittliche Alter 5,4 Jahre (Median 4,8 Jahre). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei CAD bei 5,7 Jahren, bei den reinen Futtermittelallergikern bei 5,6 Jahren (Median CAD 5,9 Jahre; Median FMU 4,7 Jahre), bei CAD mit zusätzlicher Futtermittelallergie bei 4,8 Jahren (Median 3,9 Jahre). Zwischen Erstvorstellung und Diagnosestellung vergingen bei den CAD im Durchschnitt 0,76 Jahre (Median 0,06 Jahre), bei den Futtermittelallergikern durchschnittlich 0,89 Jahre (Median 0,13 Jahre) und bei CAD- sowie FMU durchschnittlich 0,96 Jahre (Median 0,14 Jahre).

Das Alter eines Patienten war gänzlich unbekannt. Von den Patienten waren 148 männlich (57 %) und 111 weiblich (43 %). Von den Rüden waren 58 (39,2 %) kastriert, 89 (60,1 %) unkastriert und 1 (0,7 %) Rüde war ein Kryptorchide. Von den Hündinnen waren 68 (61,3 %) kastriert und 43 (38,7 %) unkastriert.

Unterschiedliche Rassen waren betroffen, davon 42 (16,2 %) Mischlinge, 23 (8,9 %) West Highland White Terrier, 21 (8,1 %) Labrador Retriever, jeweils 15 (5,7 %) Deutsche Schäferhunde und Französische Bulldoggen (5,8 %), 14 Golden Retriever (5,4 %), 8 (3,1 %) Yorkshire Terrier, jeweils 7 (2,7 %) American Staffordshire Terrier und Bullterrier, jeweils 6 (2,3 %) Boxer, Englische Bulldoggen und Pit Bull Terrier, 5 (1,9 %) Shi-Tzus, jeweils 4 (1,5 %) Akitas, Hovawarte, Malteser, Rauhardackel und Pudel, je 3 (1,2 %) Beagles, Dogo Argentinos, Möpse, Rottweiler und Spaniel, je 2 (0,8 %) Cocker Spaniel, Flat coated Retriever, Foxterrier Drahthaar, Jack Russel Terrier, Neufundländer, Weimaraner, Zwergpinscher, Staffordshire Bullterrier und sonstige Hunde. Darüber hinaus waren mit je 1 Individuum (0,4 %) 31 weitere Rassen betroffen.

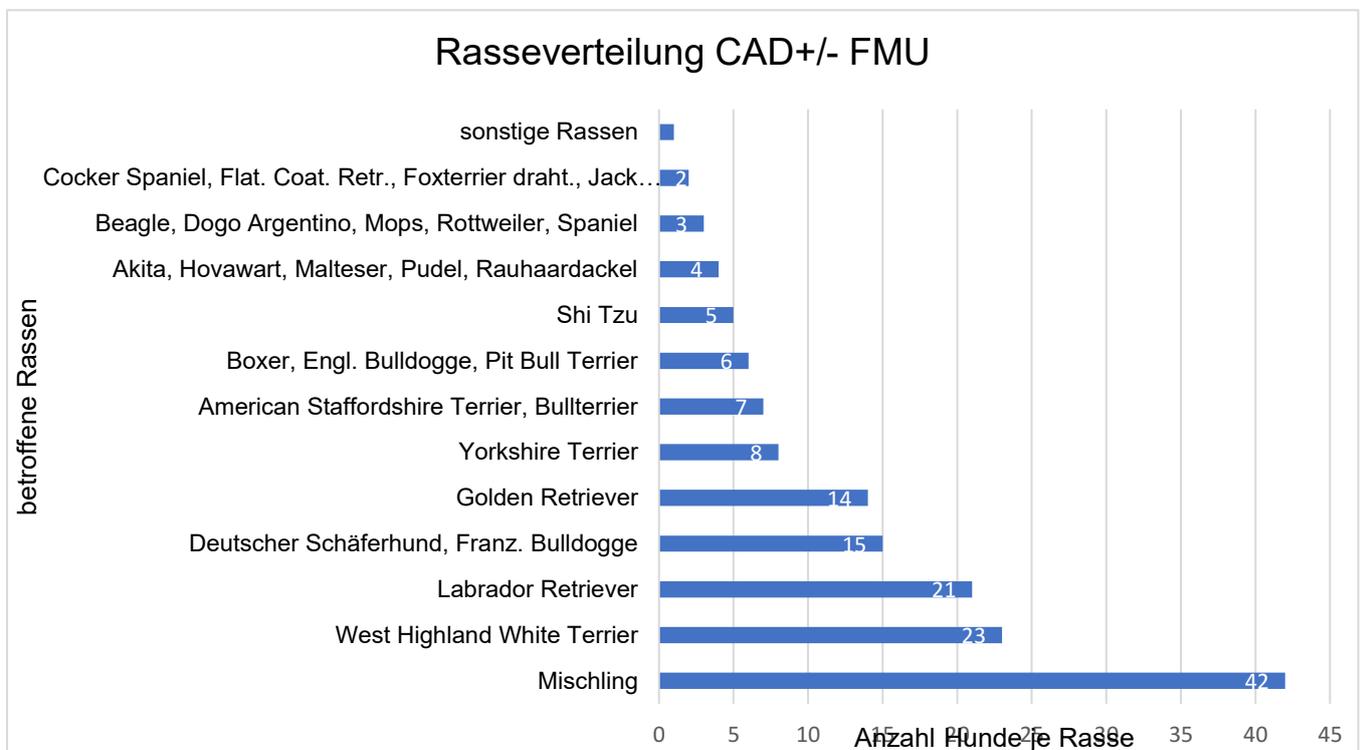
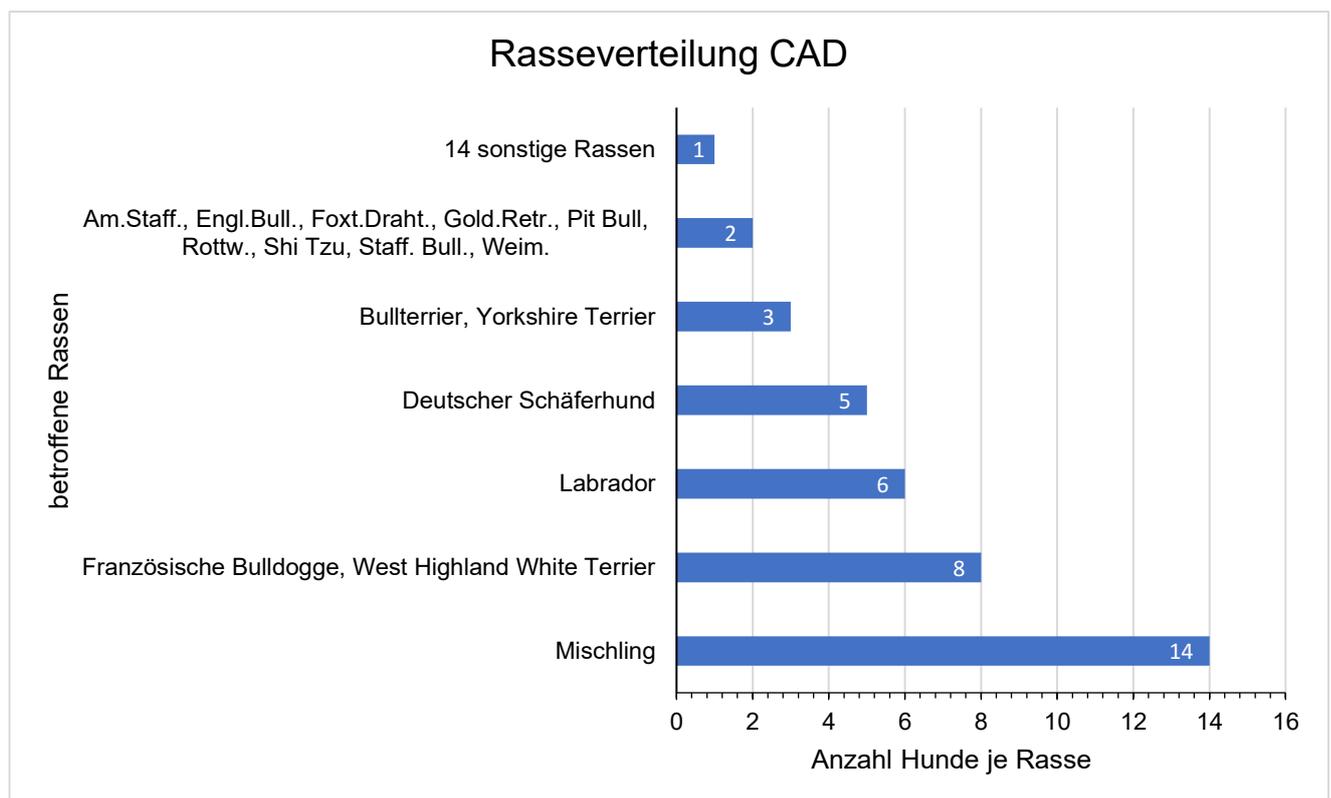


Abbildung 12: Das Diagramm zeigt die Anzahl der betroffenen Tiere je Rasse in aufsteigender Reihenfolge

Betrachtet man nur die von CAD betroffenen Hunde ergibt sich ein ähnliches Bild: mit 14 (17,7 %) von 79 Umweltallergikern waren Mischlinge am häufigsten vertreten, mit jeweils 8 (10,1 %) Patienten waren die Französische Bulldogge und der West Highland White Terrier

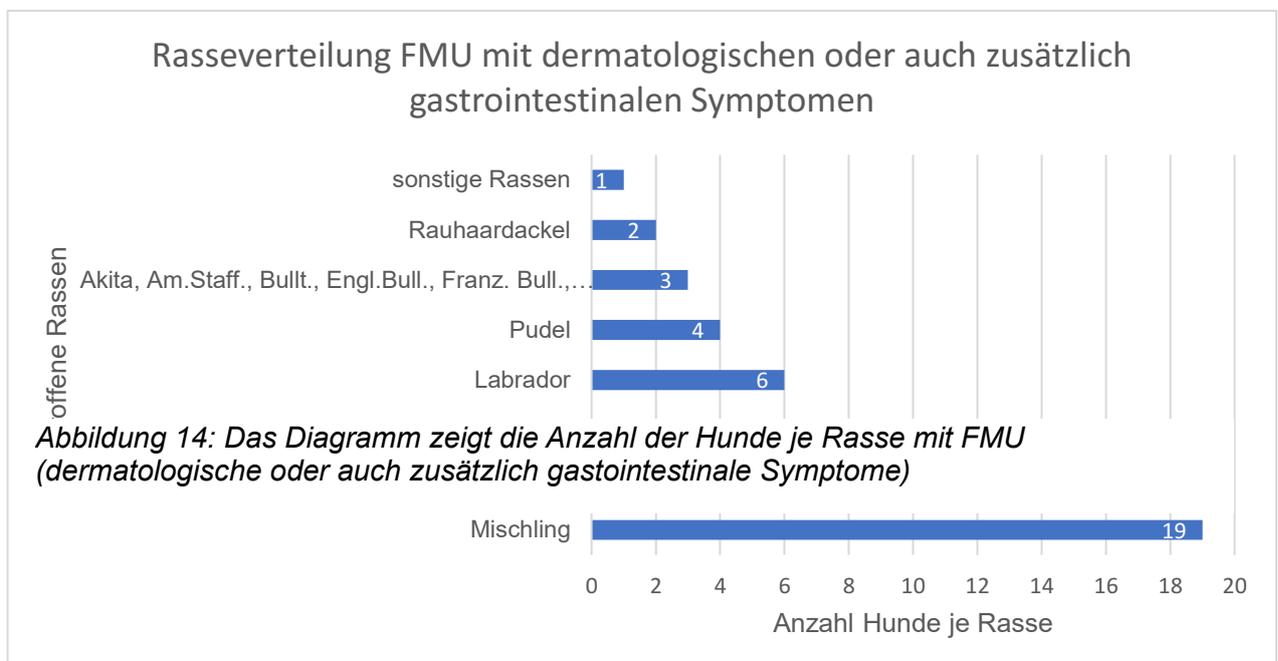
Abbildung 13: Das Diagramm zeigt die Anzahl der Hunde je Rasse mit reiner CAD

am zweithäufigsten betroffen, gefolgt vom Labrador mit 6 (7,6 %) Tieren, dem Deutschen Schäferhund mit 5 (6,3 %) Hunden, Bullterrier und Yorkshire Terrier waren mit jeweils 3 (3,8 %) Individuen vertreten, mit je 2 (2,5 %) Patienten betroffen waren der American Staffordshire Terrier, die Englische Bulldogge, der Foxterrier Drahthaar, Golden Retriever, Pit Bull Terrier, Rottweiler, Shi Tzu, Staffordshire Bullterrier und Weimaraner. Bei folgenden Rassen war nur jeweils ein Hund (1,3 %) von einer Umweltallergie betroffen: Berger, Border Terrier, Boston Terrier, Boxer, Cocker Spaniel, Deutsch Kurzhaar, Flat coated Retriever, Hovawart, Mittelspitz, Mops, Parson Russel, Rauhaardackel, sonstige Hunde und Zwergpinscher.



Von den 102 Futtermittelallergikern waren 19 (18,6 %) Mischlinge, 11 (10,8 %) West Highland White Terrier, 7 (6,9 %) Golden Retriever, 6 (5,9 %) Labradore, je 4 (3,9 %) Pudel, je 3 (2,9 %) Akitas, American Staffordshire Terrier, Bullterrier, Englische Bulldoggen, Französische Bulldoggen, Hovawart, und Malteser, je 2 (2,0 %) Rauhaardackel, Boxer, Dogo Argentinos, und Spaniel und je 1 (1,0 %) Hund weiterer 25 Rassen.

Unter den 78 CAD- und Futtermittelallergikern waren je 9 (11,5 %) Deutsche Schäferhunde, Labradore und Mischlinge, 5 (6,4 %) Golden Retriever, je 4 (5,1 %) Französische Bulldoggen, West Highland White- und Yorkshire Terrier, je 3 (3,8 %) Boxer und Pit Bull Terrier, je 2 (2,6 %) American Staffordshire Terrier, Beagle und Shi-Tzus und mit je 1 (1,3 %) Hund 21 weitere Rassen.



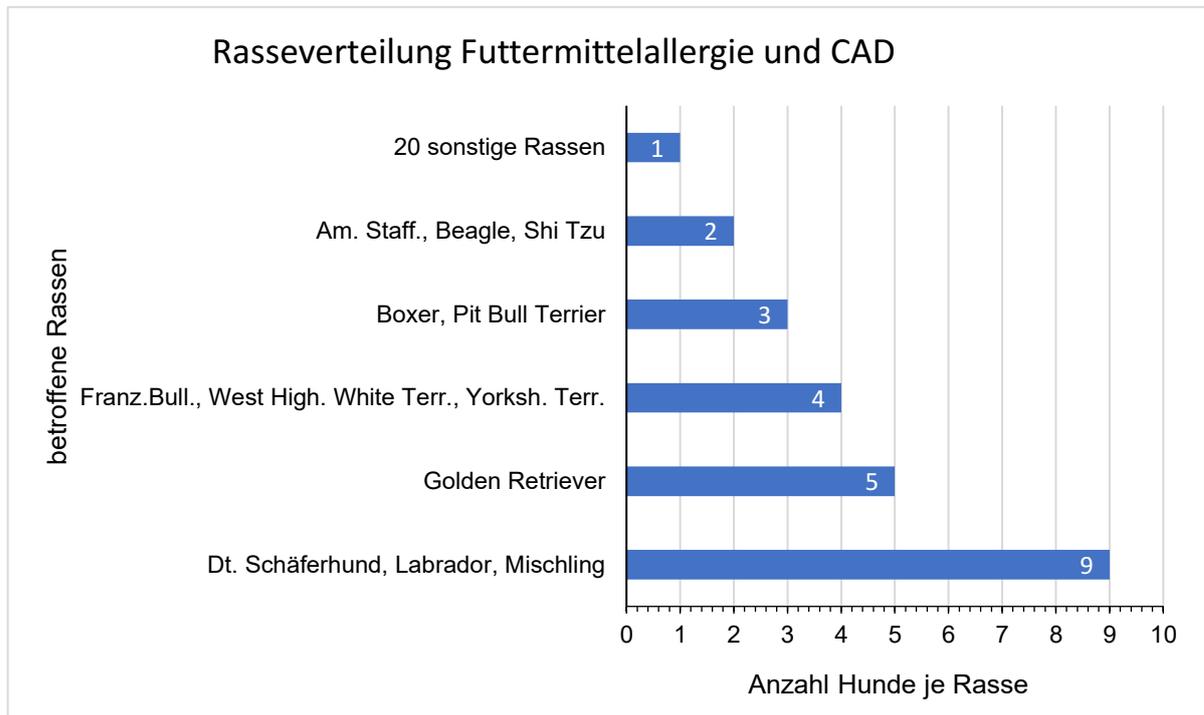


Abbildung 15: Das Diagramm zeigt die Anzahl der Hunde je Rasse mit CAD und gleichzeitig vorliegender Futtermittelallergie

5.2 Symptome

Ausschließlich dermatologische Symptome zeigten 179 (69,11 %) der 259 inkludierten Patienten, unter gastrointestinalen sowie dermatologischen Symptomen litten 80 (30,89 %) Hunde. Patienten mit rein gastrointestinalen Symptomen und Futtermittelallergie wurden nicht inkludiert. Von den Patienten mit rein dermatologischen Symptomen waren 62 (34,6 %) Futtermittelallergiker, 78 (43,6 %) hatten CAD und 39 (21,8 %) beides. Die Patienten mit gastrointestinalen und dermatologischen Symptomen setzten sich aus 40 (50,0 %) Futtermittelallergikern, 1 Hund mit CAD (1,3 %) und 39 (48,8 %) CAD mit zusätzlicher Futtermittelhypersensitivität zusammen. Von den CAD betroffenen Hunden zeigten 78 (98,7 %) rein dermatologische Symptome, ein Patient (1,3 %) zusätzlich auch gastrointestinale Symptome. Bei den Futtermittelallergikern dominierten mit 62 (60,7 %) Fällen auch die kutanen Beschwerden, gefolgt von dermatologischen und gastrointestinalen Symptomen bei 40 (55,5 %) Patienten.

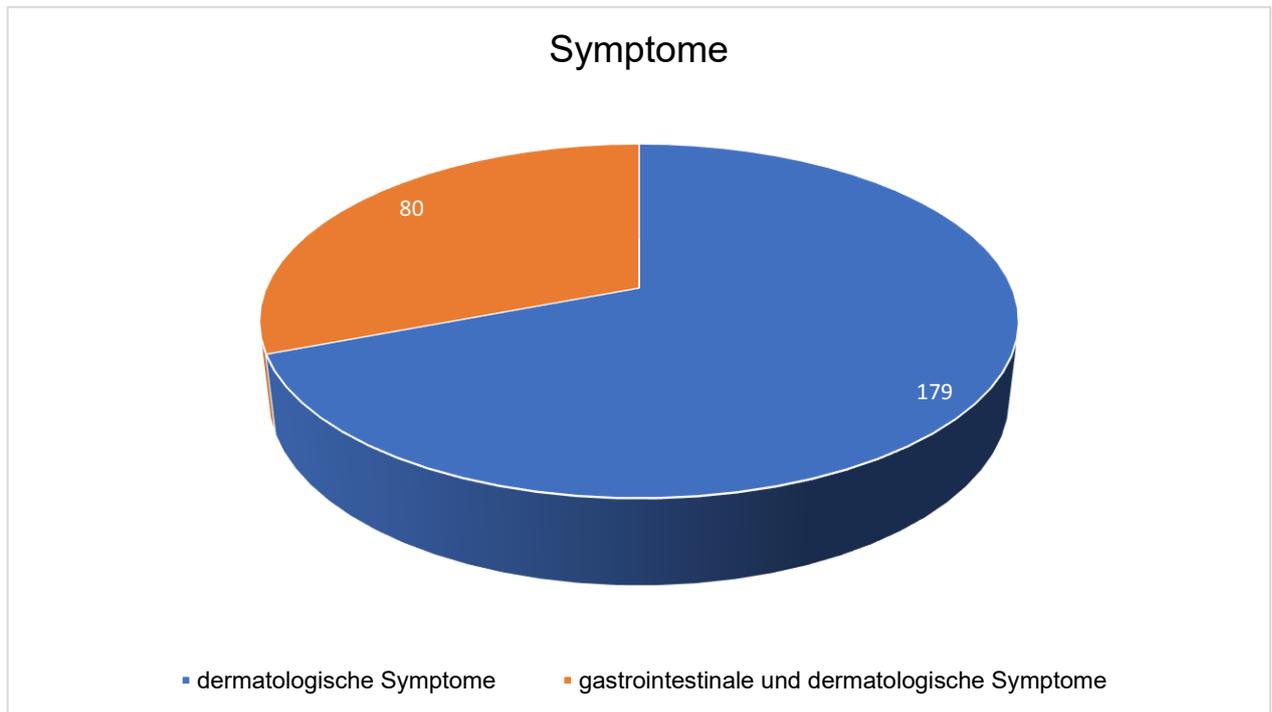


Abbildung 16: Das Diagramm stellt die absolute Anzahl der Tiere geordnet nach Symptomen dar bei den 259 inkludierten Patienten

Zu gleichen Teilen zeigten jeweils 39 (50,0 %) der 78 Umweltallergiker mit Futtermittelhypersensitivität ausschließlich kutane Symptome sowie dermatologische und gastrointestinale Beschwerden.

5.3 Ausschlussdiät

Aus den insgesamt 259 inkludierten Patienten führten durchschnittlich die PatientenbesitzerInnen 1,1x (Median 1x) Ausschlussdiäten durch. In 8 (3,1%) Fällen wurde gar keine Ausschlussdiät durchgeführt, 215 (83,0 %) Patienten durchliefen eine Ausschlussdiät, 30 Hunde (11,6 %) zwei und 6 (2,3 %) Patienten insgesamt 3 Diäten. Insgesamt wurden 293 Ausschlussdiäten durchgeführt und 306 Futtermittel verwendet, 68 (22,2 %) mal Royal Canin Hypoallergenic, 61 (19,93 %) mal Royal Canin Sensivity Control, 22 (7,2 %) mal Royal Canin Anallergenic, 37 (12,1 %) mal Exclusion Pferd und Kartoffel, 94 (30,7 %) mal wurde gekocht oder gebarft und 24 (7,8 %) mal wurden sonstige Futtermittel eingesetzt. Von den 259 PatientenbesitzerInnen benutzten 204 (78,8 %) jeweils nur ein Futtermittel für die Ausschlussdiät, 39 (15,1 %) verabreichten zwei unterschiedliche

Futterarten, 8 (3,1 %) drei verschiedene und in 8 (3,1 %) Fällen wurde keine Ausschlussdiät durchgeführt und folglich keine bestimmte Diät verfüttert.

Bei 6 (2 %) der 293 durchgeführten Ausschlussdiäten war die Dauer der Diät unbekannt, in 19 (6,5 %) Fällen dauerte sie weniger als vier Wochen, in 110 (37,5 %) Fällen mindestens vier bis höchstens acht Wochen und in 158 (53,9 %) Fällen mehr als acht Wochen.

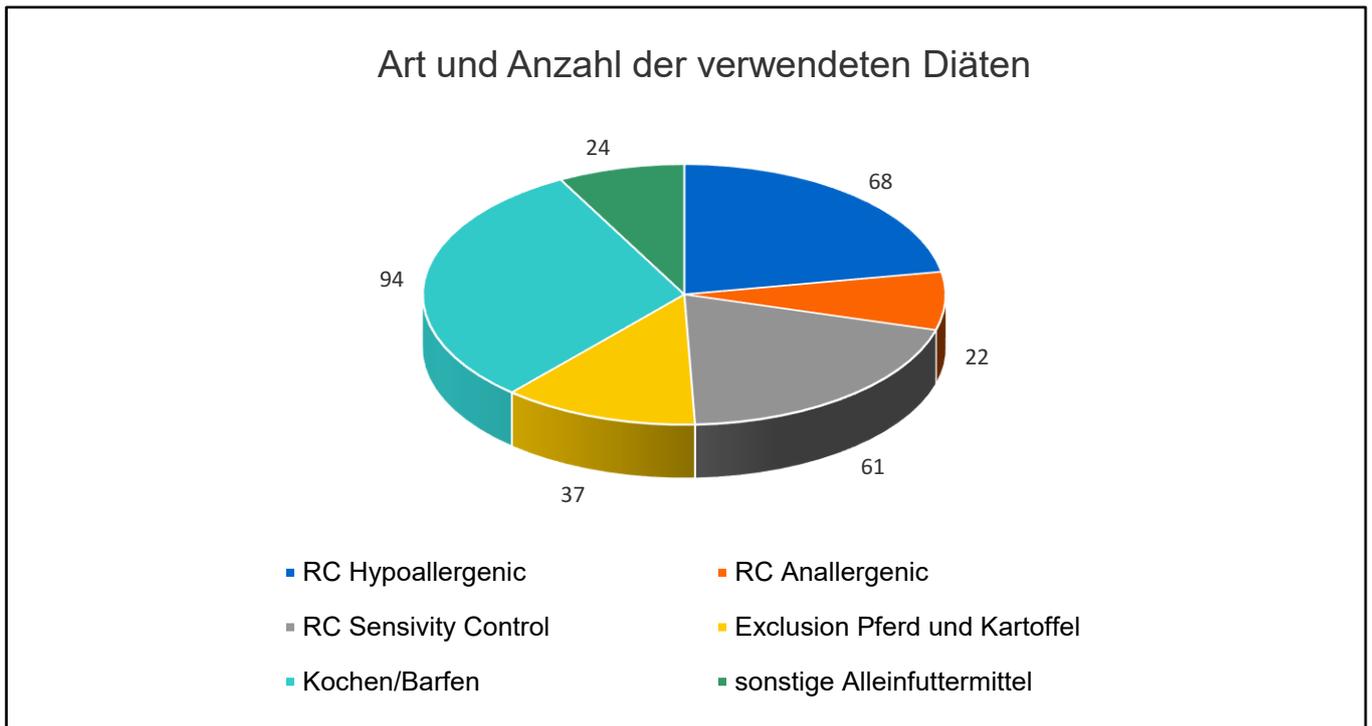


Abbildung 17: Das Diagramm stellt die Anzahl der jeweils verwendeten Futtermittel für die Ausschlussdiät dar

6. Diskussion

Die subjektiv wahrgenommene steigende Anzahl an Allergikern, insbesondere an Umwelt- und/oder Futtermittelallergikern spiegelte sich nicht in einer Zunahme der Patienten an der Veterinärmedizinischen Universität Wien, deren Verdachtsdiagnose weiter abgeklärt wurde wieder. Eventuell ist das Bewusstsein für allergische Erkrankungen gestiegen oder die Diagnosestellung heutzutage besser (Craig 2016). Ein Großteil (68,89 %) der im Rahmen dieser Diplomarbeit in diesem Zusammenhang im TIS vermerkten Diagnosen wurde nicht intensiver abgeklärt. Da in den letzten fünf bis zehn Jahren neue gut wirksame Medikamente für das Management der CAD und FIAD (Futtermittelinduzierte atopische Dermatitis) zur Verfügung stehen, kann es sein, dass sich einige Besitzer gegen eine diagnostische Aufarbeitung und für eine rein symptomatische Therapie entschieden haben. Diese Fälle wurden in dieser Studie nicht erfasst. Auch die Schlüsselwörter für die Suche waren möglicherweise zu allgemein gefasst, modernere Bezeichnungen wie CAD, FIAD etc. wurden nicht in die Suche miteinbezogen und können so zu falsch niedrigen Zahlen der atopischen und futtermittelallergischen Tieren Ergebnissen geführt haben (Favrot et al. 2010). Diese hätten in einer retrospektiven Studie über CAD und Futtermittelunverträglichkeit berücksichtigt werden müssen oder ein kürzerer Zeitabschnitt, in dem noch die alten Begrifflichkeiten genutzt wurden, hätte selektiert werden müssen. Auch das gewählte Intervall von mindestens vier Wochen für die Dauer der Ausschlussdiät ist vielleicht für Hunde mit gastrointestinalen Symptomen ausreichend, nicht jedoch für dermatologische Symptome. Denn um eine Futterinduzierte atopische Dermatitis bei 90% der betroffenen Hunde zu diagnostizieren ist eine Ausschlussdiät von mindestens 8 Wochen nötig (Olivry et al. 2015). Andererseits ist durch den Einsatz von Kurzzeitprednisolon in der Initialphase der Ausschlussdiät eine Verkürzung des Intervalls möglich (Favrot et al. 2019). Solch ein Einsatz von Medikamenten wurde aber in dieser Diplomarbeit nicht berücksichtigt.

Einerseits zeigt dies, dass Allergien als Ursache bestimmter Problematiken von Klinikerinnen und Klinikern berücksichtigt werden, eine finale Diagnosestellung aber, auch im Hinblick auf die BesitzerInnencompliance, nicht leicht ist, und durch die medikamentösen Möglichkeiten ist eine eindeutige Diagnosestellung aber auch nicht immer notwendig.

Weshalb in bestimmten Jahren sowohl absolut als auch relativ im Verhältnis zu allen Hunden, die an der VMU (Veterinärmedizinischen Universität Wien) vorstellig wurden, auffällig viele derartige Diagnosen gestellt wurden, ist unbekannt. Möglicherweise waren es sogenannte Mastjahre in denen besonders viele Bäume geblüht haben. Da die Abstände laut dem Naturschutzbund <https://baden-wuerttemberg.nabu.de/news/2016/21157.html> (Zugriff 26.03.2020), zwischen solchen Jahren stark von vielen Faktoren beeinflusst werden und zwischen den Baumarten unterschiedlich sind, ist das schwierig nachzuvollziehen. Allerdings sind von dieser Häufung in den Jahren 2007 und 2010 bis 2014 auch Futtermittelallergiker betroffen. Dieses Phänomen lässt sich also durch Mastjahre bestimmter Baumarten nicht erklären. Es wäre möglich, dass in diesen Jahren bestimmte Projekte zum Thema Allergie an der Veterinärmedizinischen Universität Wien stattfanden und dementsprechend mehr Hunde mit Verdacht auf CAD oder FMU vorstellig geworden sind. Außerdem hat sich die Nomenklatur im Bereich der Veterinärallergologie und Veterinärdermatologie durch das bessere Verstehen der Pathogenese geändert und dementsprechend wurden einige neueren Begriffe von TierärztInnen in den letzteren Jahren bevorzugt benutzt. Eine Rückkehr der Tierärztinnen z.B. aus dem Mutterschutz an die Veterinärmedizinische Universität Wien mit anschließender Verwendung der Vorgehensweise und Begriffe vor der Abwesenheit, kann auch eine Rolle spielen.

Hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an der Veterinärmedizinischen Universität Wien unterschieden sich die Hunde mit CAD (durchschnittlich 5,7 Jahre) nicht wesentlich von den Futtermittelallergikern (durchschnittlich 5,6 Jahre). Einzig die Futtermittelallergiker mit CAD wurden mit durchschnittlich 4,8 Jahren etwas früher vorgestellt. In der Literatur wird beschrieben, dass die ersten Symptome bei Futtermittelallergikern in der Regel entweder früher (< 6 Monate), oder später (mit 5-6 Jahren), als bei Atopikern auftreten (Noli und Ghibauda 2010). Das konnte in dieser retrospektiven Studie nicht bestätigt werden. Es ist allerdings anzunehmen, dass die Problematik bei einigen Patienten zu einem früheren Zeitpunkt begonnen hat. Der Leidensdruck der PatientenbesitzerInnen war aber entweder noch nicht hoch genug um mit ihrem Tier vorstellig zu werden, oder die Probleme konnten anderweitig bewältigt werden. In dieser Diplomarbeit wurde im Gegensatz zu anderen Studien der Zeitpunkt des Anfangs der Erkrankung nicht untersucht, lediglich der Zeitpunkt wann die PatientenbesitzerInnen das erste mal in den Ambulanzen der VMU vorstellig wurden.

Betrachtet man die Gesamtanzahl der Allergiker, waren die Mischlinge (42 Individuen) am häufigsten vertreten, am zweit häufigsten der West Highland White Terrier (23 Individuen), gefolgt vom Labrador Retriever (21 Individuen).

Unter den Hunden mit CAD waren wieder die Mischlinge auf Platz eins (14 Tiere), Französische Bulldogge und West Highland White Terrier (je 8 Tiere) auf Platz zwei und der Labrador Retriever (6 Tiere) auf Platz drei. Ähnlich sieht es bei den reinen Futtermittelallergikern aus, in absteigender Reihenfolge waren am Häufigsten Mischlinge betroffen (19 Hunde), gefolgt vom West Highland White Terrier (11 Hunde,) und dem Golden Retriever (7 Hunde;). Diese Verteilung ändert sich etwas, fokussiert man sich auf die Hunde mit CAD und Futtermittelallergie. Der Deutsche Schäferhund, der Labrador und der Mischling (je 9 Hunde) teilen sich Platz eins, auf dem zweiten Platz folgt der Golden Retriever (5 Hunde), den dritten Platz belegen Yorkshire Terrier, West Highland White Terrier und Französische Bulldogge (je 4 Hunde). Man könnte argumentieren, dass diese Rassen in Österreich besonders häufig vertreten sind und deshalb natürlich unter den Allergikern häufig vertreten sind. Weitere Studien wären dazu notwendig, ein Vergleich mit den Daten aller Patienten der VMU oder der Population in Österreich wäre nötig. Dieses Argument kann also nicht mit Fakten untermauert werden.

Vergleicht man die Rassen, die laut den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie bei den Hunden mit CAD insgesamt stark vertreten waren, mit den in der Literatur als CAD-gefährdet genannten Rassen, fallen einige Gemeinsamkeiten auf (Noli et al. 2014, Gedon und Mueller 2018).

Viele in dieser Studie häufig vertretene Rassen, ausgenommen der Mischling, lassen sich dort wiederfinden. Das könnte für eine genetische Rassedisposition sprechen. Nicht in dieser Studie vertreten, aber als gefährdet eingestuft waren Zwergschnauzer, Dalmatiner, Pudel, Shar-Pei, Lhasa Apso und Rhodesian Ridgeback. Darüber hinaus waren viele weitere Rassen in vorliegender Studie vertreten.

Die retrospektive Betrachtung der im TIS registrierten Hunde mit CAD und/oder Futtermittelallergie zeigte eine gute Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit der angegebenen Symptome und den Angaben einiger AutorInnen dazu. Laut Literatur sind dermatologische Symptome auch bei Futtermittelallergikern häufiger zu beobachten als gastrointestinale Symptome (Noli et al. 2014, Mueller und Olivry 2019). In dieser retrospektiven Studie waren rein dermatologische Symptome (179 Hunde) am häufigsten zu sehen, gefolgt

von dermatologischen und gastrointestinalen Symptomen (80 Hunde), auch bei Futtermittelallergikern.

Der Großteil (62 Tiere; 60,8 %) der 102 Patienten mit Futtermittelhypersensitivität hatte rein dermatologische Beschwerden, gefolgt von einer Kombination aus gastrointestinalen und kutanen Symptomen (40 Hunde; 39,2 %).

Bei den Hunden mit CAD und zusätzlicher Futtermittelallergie waren die Beschwerden bei jeweils 39 der 78 (50,0 %) Patienten dermatologisch oder dermatologisch und gastrointestinal. Eine gastrointestinale Beteiligung war bis auf einen Fall nur bei zusätzlichem oder ausschließlichem Vorliegen einer Futtermittelhypersensitivität gegeben. Dass die zusätzlichen gastrointestinalen Symptome in dem Fall, in dem nur eine reine CAD vorlag, durch andere Faktoren, die im Rahmen der retrospektiven Studie nicht erfasst wurden, verursacht worden sind, ist zu vermuten. Die anderen 78 Umweltallergiker zeigten rein dermatologische Symptome. Anhand der Symptome kann also schlecht zwischen CAD- und FMU unterschieden werden, das Fehlen einer gastrointestinalen Problematik muss also nicht für eine CAD sprechen. Goldstandard zur Differenzierung von Futtermittelunverträglichkeiten und CAD ist nach wie vor die Ausschlussdiät (Mueller und Olivry 2017).

Die Ergebnisse der retrospektiven Studie legen nahe, dass die PatientenbesitzerInnen für die Durchführung der Ausschlussdiät bevorzugt Alleinfuttermittel benutzen, allerdings wurden immerhin 94 der 293 Diäten von den Besitzern oder Besitzerinnen für die Dauer der Diätgabe selbst zubereitet, das entspricht ungefähr einem Drittel der Diäten.

In allen anderen Fällen wurde auf kommerziell erhältliche Alleinfuttermittel zurückgegriffen. Interessant ist auch, dass teilweise verschiedene Futtermittel gleichzeitig gegeben wurden. Möglicherweise dachten die HundehalterInnen, sie müssten ihrem Tier Abwechslung bieten oder das Diätfutter wurde nicht gut angenommen, in Kombination mit einem anderen während der Ausschlussdiät erlaubtem Futtermittel aber schon. Die empfohlene Zeitspanne von mindestens acht Wochen wurde in knapp der Hälfte der Fälle (158 Diäten) eingehalten, in 110 Fällen wurde sie immerhin zwischen vier und acht Wochen lang durchgeführt. Das spricht für eine recht hohe BesitzerInnencompliance unter denjenigen PatientenbesitzerInnen, die sich nach Ende der ASD auch zurückgemeldet haben. In nur 19 Fällen wurde die Ausschlussdiät kürzer als vier Wochen lang durchgeführt.

Mögliche Erklärungen sind eine eindeutige saisonale Komponente, eine schon innerhalb dieser kurzen Zeit eindeutige Reaktion auf bestimmte Futtermittel, ein Verweigern der ASD, gastrointestinale Symptome oder eine eindeutige Reaktion auf Umweltreize, z.B. nach einem Spaziergang durch eine blühende Wiese. Bei schneller Besserung kann eine Ausschlussdiät auch unter vier Wochen dauern, bei mangelnder Besserung sollte sie länger fortgeführt werden.

Trotz dieser kurzen Zeitspanne, in der die Ausschlussdiät gefüttert wurde, war eine Abklärung nach den unter Material und Methoden genannten Ein- und Ausschlusskriterien möglich.

Insgesamt wiesen 0,18 % aller von 01.01.2005 bis 12.03.2019 vorstellig gewordenen Patienten der Veterinärmedizinischen Universität Wien eine CAD, Futtermittelunverträglichkeit oder CAD und Futtermittelallergie auf, die näher diagnostisch aufgearbeitet wurde. Angesichts der Prävalenz von 15-25 % an Allergien in der Gesamthundepopulation scheint das etwas niedrig zu sein (Pali-Schöll et al. 2017). Wie schon weiter oben erwähnt, kann dies auf mehrere Schwachstellen dieser retrospektiven Studie zurückzuführen sein. Seckerdieck und Mueller untersuchten mit Hilfe der Aufzeichnungen einer Tierklinik bei 157 von Pyodermie betroffenen Hunden im Zeitraum von 2008 bis 2013 deren primäre Ursachen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei 63 Hunden, also 40,1 %, eine Allergie der zugrundeliegende Auslöser war (Seckerdieck und Mueller 2018). Eine retrospektive Studie der Veterinärmedizinischen Universität Milan basierend auf der Auswertung von Patientendaten der dermatologischen Ambulanz untersuchte die Prävalenz der Futtermittelunverträglichkeit bei 130 Hunden mit cutanen Symptomen. Hier lag die Prävalenz mit 12 % (16 von 130 Hunden) niedriger als in vorliegender Studie (Proverbio et al. 2010).

Diese Differenzen können einerseits durch die höhere Anzahl insgesamt erfasster und ausgewerteter Patientendaten (835), andererseits durch die breitere Fächerung miteingeschlossener Symptome erklärt werden sowie durch die möglicherweise zu allgemein gefassten Keywords. Es wurden in vorliegender Studie sowohl dermatologische als auch gastrointestinale Beschwerden miteinbezogen, in der Studie von Proverbio et al. (2010) nur dermatologische Symptome und bei Seckerdieck und Mueller (2018) ausschließlich Patienten mit Pyodermien.

6.1 Schlussfolgerung

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, herauszufinden ob die Anzahl an FMU- und oder von CAD betroffenen Hunden, deren Besitzer bereit waren, die Symptome diagnostisch aufzuarbeiten, in den letzten Jahren gestiegen ist und ob es einen Zusammenhang mit bestimmten Merkmalen gibt. Eine Zunahme der Anzahl von CAD und/oder Futtermittelüberempfindlichkeiten, die diagnostisch weiter abgeklärt wurden, konnte nicht bestätigt werden, eine Konzentrierung auf bestimmte Jahre (2007 und 2010 bis 2014) konnte allerdings beobachtet werden.

Darüber hinaus wurde ein Einblick in die Häufigkeit der Bereitschaft zu weiteren Aufarbeitung bei Patienten an der Veterinärmedizinischen Universität Wien, die betroffenen Rassen, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung sowie die Art und Dauer der Ausschlussdiät gegeben.

Das Bewusstsein für Allergien als Ursache chronischer gastrointestinalen oder dermatologischen Problematiken scheint bei TierärztInnen groß zu sein. Andererseits ist die Diagnosestellung stark von der BesitzerInnencompliance abhängig und kann auch daran scheitern. Darüber hinaus sind durch neue Medikamente viele Allergiker auch ohne Differenzierung der Allergieursache gut zu managen. Um eine tatsächliche Rassedisposition für FMU oder CAD festzustellen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Die jeweiligen Rassehunde müssten kontrolliert unter denselben Haltungs- und Umweltbedingungen aufwachsen, die Rahmenbedingungen für so ein Vorhaben sind aber schwierig zu gestalten. Alternativ könnte anhand der Gesamtanzahl der jeweiligen Rassehunde retrospektiv eine Rassedisposition ermittelt werden. Allerdings fehlen hierfür verlässliche Zahlen zur Gesamtpopulation.

Es sind also zusammengefasst gesagt weitere Studien notwendig, um bestimmte Aspekte besser zu beleuchten. Angesichts dessen, dass sich die Dokumentation und die Gewissenhaftigkeit der Diagnostik im Laufe der letzten Jahre stetig verbessert haben, werden zukünftigen Studien wohl noch mehr Daten zur Verfügung stehen.

7. Zusammenfassung

Durch den Begriff Futtermittelüberempfindlichkeit werden mehrere verschiedenartige Krankheiten zusammengefasst, die durch die Aufnahme eines Futtermittels verursacht werden, welches bei gesunden Tieren keine pathologische Reaktion hervorruft. Diese können immunologischen oder nicht-immunologischen Ursprungs sein. Bei einer Futtermittelallergie erfolgt nach der Nahrungsaufnahme eine immunologische Reaktion, Auslöser sind Eiweiße einer bestimmten Größe. Diese Reaktion kann als Allergie vom Soforttyp IgE- vermittelt, als Immunkomplexreaktion oder als Spätreaktion und zellvermittelt ablaufen. Die Futtermittelintoleranz hingegen ist eine nicht-immunologische Reaktion auf Futtermittel oder Zusatzstoffe und kann metabolisch oder idiosynkratisch bedingt sein, sowie durch eine Intoxikation auftreten. Da beide Arten der Futtermittelüberempfindlichkeit klinisch nicht zu unterscheiden sind, werden die Begriffe Futtermittelallergie und Futtermittelintoleranz oft synonym gebraucht. Ursache einer Futtermittelhypersensitivität kann die Beeinträchtigung derjenigen Mechanismen sein, die eine pathologische Immunantwort auf eigentlich harmlose Substanzen verhindern sollen. Dazu zählen der Verlust der oralen Toleranz, die Beeinträchtigung der Mukusschicht des Darms, sowie der angeborenen Immunabwehr. Das „gut-associated lymphoid tissue“ (GALT), das lymphoretikuläre Zellsystem der Darmschleimhaut, spielt hierbei eine Schlüsselrolle.

Eine Futtermittelallergie äußert sich durch primären Juckreiz mit derselben Lokalisation, wie CAD und/oder durch gastrointestinale Beschwerden, oft bei Hunden in jedem Alter. Zur Diagnose einer Futtermittelunverträglichkeit wird, nach Ausschluss anderer Differentialdiagnosen, für mindestens zwei Monate eine Ausschlussdiät mit dem Patienten unbekanntem Futterkomponenten durchgeführt. Nach Beendigung der Diät wird zur Bestätigung der Vermutung eine Provokation mit dem alten Futter durchgeführt. Alternative Testverfahren können laut den derzeitigen Erkenntnissen nicht als Ersatz eingesetzt werden. Die Therapie der Futtermittelüberempfindlichkeit beschränkt sich auf die Vermeidung auslösender Substanzen. Bei akuten Schüben oder nach Aufnahme bekannt allergen wirkender Nahrungsmittel, können Medikamente zur Juckreizlinderung eingesetzt werden.

Von einer Futtermittelüberempfindlichkeit muss die „inflammatory bowel disease“ (IBD) abgegrenzt werden, diese idiopathische Darmentzündung ist nicht ausschließlich durch Allergenvermeidung zu beherrschen, die Gabe zusätzlicher Medikamente ist meist nötig. Anhand der dermatologischen Symptome ist die CAD nicht von einer Futtermittelallergie unterscheidbar.

Die canine atopische Dermatitis ist eine entzündliche und juckende Hauterkrankung mit genetischer Prädisposition, und meist mit der Bildung von IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene verbunden. Neben der Genetik spielen auch eine gestörte Hautbarriere und Umweltfaktoren eine Rolle, Sekundärinfektionen können die Klinik verschlimmern. Die Diagnose wird nach Ausschluss anderer Juckreiz auslösender Erkrankungen inklusive Durchführung einer Ausschlussdiät, zur Differenzierung von einer Futtermittelunverträglichkeit, gestellt. Die Therapie erfolgt angesichts der multifaktoriellen Genese multimodal und wird individuell an den Patienten angepasst. Sie umfasst Vermeidung der Allergenexposition, Hyposensibilisierung, Prävention und Behandlung von Sekundärinfektionen, Wiederherstellung der Hautbarriere und die symptomatische Therapie von Juckreiz und Entzündung mit Hilfe von Arzneimitteln.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, herauszufinden ob sich die subjektiv wahrgenommene steigende Anzahl an Allergikern in einer vermehrten Bereitschaft der Patientenbesitzer zur weiteren Aufarbeitung der Symptomatik widerspiegelt, und ob sich Zusammenhänge mit bestimmten Merkmalen finden lassen. Der überwiegende Anteil der in dieser retrospektiven Studie ab 2004 anhand des Tierspitalinformationssystems untersuchten Fälle, in denen eine Futtermittelallergie und/oder CAD vermutet wurde, wurde nicht weiter diagnostisch verfolgt. Es konnte kein kontinuierlicher Anstieg der Diagnosen innerhalb der letzten Jahre beobachtet werden, allerdings konzentrierten sich in manchen Jahren besonders viele Fälle. Hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen CAD und FMU festgestellt werden. Lediglich die Hunde mit CAD und zusätzlicher Futtermittelunverträglichkeit wurden etwas früher vorgestellt. Betroffen waren in dieser Studie vor allem Mischlinge, West Highland White Terrier, Labrador Retriever, Deutsche Schäferhunde, Französische Bulldoggen und Golden Retriever, die Mehrheit der Patienten war männlich. Am häufigsten traten dermatologische Symptome auf, danach dermatologische und gastrointestinale Beschwerden. Bis auf einen Hund mit CAD, bei dem eine andere Ursache nicht ausgeschlossen werden kann, waren alle gastrointestinalen Beschwerden mit einer Futtermittelunverträglichkeit assoziiert.

Bis auf 8 Fälle, wurde in allen herausgefilterten Fällen eine Ausschlussdiät durchgeführt, meist mindestens 8 Wochen lang. Hierfür wurden teils mehrere Futtermittel gleichzeitig verabreicht, im Durchschnitt wurden 1,1 unterschiedliche Diäten gefüttert. Sehr viele PatientenbesitzerInnen griffen dabei auf Alleinfuttermittel zurück, eine Minderheit stellte die Mahlzeiten ihres Tieres selbst zusammen.

Schlussendlich konnte kein kontinuierlicher Anstieg an diagnostisch aufgearbeiteter CAD oder Futtermittelüberempfindlichkeiten beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen einem allergischem Grundgeschehen und bestimmten Rassen muss aus Ermangelung an einheitlichen Daten zur Gesamtpopulation durch weitere Studien näher beleuchtet werden. Allergien als Ursache vielfältiger Symptome scheinen von TiermedizinerInnen bei der Diagnosefindung oft berücksichtigt zu werden, sie werden sehr häufig als Differentialdiagnosen erwähnt. Erschwert wird die Diagnosestellung allerdings durch mangelnde Compliance der BesitzerInnen, sie wird immer ein limitierender Faktor bleiben.

8. Summary

Multiple diseases caused by the intake of food healthy dogs don't show any pathologic response to are classified under the term "adverse food reaction". Such a pathologic response can be of an immunologic or nonimmunologic origin. In case of a food allergy occurs an immunologic response after the dietary intake, caused by proteins of a certain size. A type I (immediate response), type III (immune complex reaction) or type IV allergy (delayed reaction) could lead to this immunologic response. Food intolerances are non-immunologic reactions to certain food or additives, due to intoxication, metabolic or idiosyncratic reasons. Because the symptoms aren't distinguishable, the terms food intolerance and food allergy are often used synonymously. The cause of an adverse food reaction could be an impairment of mechanisms which should prevent the pathological immune responses to originally harmless substances. This includes the loss of oral tolerance, damage of the mucous layer of the gut and impairment of the inborn immune response. Here the gut associated lymphoid tissue assumes a key role. Food intolerance is characterised by pruritus of the skin and/or gastrointestinal symptoms, often concerning very young or more older animals.

To diagnose an adverse food reaction first other reasons must be excluded and then an elimination diet which contains components the patient has never eaten before must be fed for

at least two months. At the end of the elimination diet, the rechallenge with the original diet is performed to provoke a response and confirm the diagnose.

Based on the latest findings, other tests aren't able to replace the process as described. The therapy of food intolerance is limited to the avoidance of triggers.

Medicine for the relief of itches can be administered during an acute phase or after the take-in of known allergenic substances. The inflammatory bowel disease (IBD) must be differentiated from adverse food reactions, the IBD is an idiopathic inflammation of the gut which can't be controlled by the avoidance of allergenic contents alone, in most cases the additional use of medicaments is needed. It is not possible to differentiate an adverse food reaction from atopic dermatitis using only the cutaneous symptoms.

The canine atopic dermatitis is a dermatological disease with genetic predisposition, characterised by inflammation and itching and is often associated with the building of IgE against environmental allergenes. Besides the genetic factors, an impaired skin barrier and environmental factors are involved, secondary infections can worsen the symptoms. The diagnosis is made by excluding other diseases which also can cause itching, including an elimination diet to rule out an adverse food reaction. Due to the multiple factors which are involved, the therapy is also based on multiple approaches and individually adapted to the patient. This includes the avoidance of triggers, hypo sensibilization, prevention and treatment of secondary infections, rebuilding the skin barrier and symptomatic therapy of itching and inflammation with the help of medicines.

The aim of this retrospective study was to find out if the subjectively noticed increasing number of allergy sufferers can be linked to an increasing willingness of the owners and if linked features can be found. In most of the cases, investigated since 2004 using the "Tierspitalinformationssystem" (TIS) where an adverse food reaction or canine atopic dermatitis has been suspected, the diagnosis wasn't reprocessed.

No continuous increase of further reprocessed diagnoses during the last few years could be noticed, but there have been particularly many cases in certain years. No difference was found between food intolerance and CAD concerning the age at the diagnosis.

Just dogs with combined CAD and food intolerance were presented a bit earlier.

In this study Especially crossbreeds, West Highland White Terriers, Labrador Retriever, German Shepherds, French Bulldogs and Golden Retriever were affected by adverse food reaction or atopy, most affected dogs were male. The most frequent clinical signs were dermatological symptoms, followed by dermatological and gastrointestinal problems.

The gastrointestinal symptoms were always linked to adverse food reaction, apart from one dog with atopy in whose case other causes of these symptoms can't be excluded.

An elimination diet was done in nearly all selected cases, except eight, usually for the duration of two months. For this, multiple diets were fed partly simultaneously, on average 1,1 different diets have been realised. Most of the owners used complete feed, a minority composed the food on their own.

Finally, no continuous increase of reprocessed CAD or adverse food reaction could be observed. A link between allergical reaction and certain breeds must be examined more precisely by further studies due to the lack of consistent data concerning the whole population. Allergies as the cause of various clinical symptoms seem to be often considered by veterinarians during their diagnostic analysis and are often mentioned as differential diagnosis. Making the final diagnosis is often difficult due to poor compliance by the owners, this will always be a limiting factor.

9. Abkürzungsverzeichnis

AMP antimikrobielle Peptide

ASD Ausschlussdiät

ASIT Allergen spezifische Immunotherapie

CAD canine atopische Dermatitis

CCD cross-reactive carbohydrate determinants

FMU Futtermittelunverträglichkeit

GALT gut-associated lymphoid tissue

IBD inflammatory bowel disease

IgE Immunglobulin E

ITFCAD International Task Force on Canine Atopic Dermatitis

MHC-II major histocompatibility complex II

SLIT sublinguale Immunotherapie

TGF β transformierender Wachstumsfaktor β

T_{H0}- Zellen T-Helferzellen des Typ 0

T_{H1}-Zellen T-Helferzellen des Typ 1

T_{H2}-Zellen T-Helferzellen des Typ 2

TIS Tierspitalinformationssystem

VMU Veterinärmedizinische Universität Wien

10. Literaturverzeichnis

1. Agnastou K, Clark A. 2016. What do we mean by oral tolerance?. *Clinical & Experimental Allergy*. (46): 782–784. doi: 10.1111/cea.12751 (Zugriff 26.01.2020)
2. Biourge V, Delaney S, Elliott D, Fascetti A, Fleeman L, Freeman L, German A, Harvey R, Hazewinkel H, Hennet P, Kallfelz F, Lefebvre H, Mott J, Muller G, Nguyen P, Prélaud P, Rand J, Rush J, Rutgers C, Schenck P, Simpson K, Stevenson A, Wakshlag J, Zentek J. 2006. *Enzyklopädie der klinischen Diätetik des Hundes*. Paris: Aniwa SAS oder Royal Canin S.A. Hrsg. 2006. *Enzyklopädie der klinischen Diätetik des Hundes*. Paris: Aniwa SAS
3. Bizikova P, Olivry T. 2016. A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. 27 (4): 289-e70. doi: 10.1111/vde.12302 (Zugriff 12.07.2019)
4. Blake A, Suchodolsky J. 2016. Importance of the gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers*. 3 (6): 37-42
5. Brémen T, Laly MJ, Combarros D, Guillemaître D, Bourdeau PJ, Bruet V. 2019. Reliability of different sets of criteria in diagnosing canine atopic dermatitis applied to a population of 250 dogs seen in a veterinary teaching hospital. *Veterinary Dermatology*. 30: 188–e59. DOI: 10.1111/vde.12729 (Zugriff 27.11.2019)
6. Cadiergues MC, Muller A, Bensignor E, Hépret D, Yaguiyan-Colliard L, Carlotti D-N, Mougeot I. 2016. Diagnostic value of home-cooked diet and extensively hydrolysed diet (ANALLERGENIC ROYAL CANIN FRANCE) in the diagnosis of canine adverse food reaction: a randomized prospective multicenter study in 72 dogs [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. 27 (Suppl.1): 6-121

7. Cox A, Defalque V, Udenberg T, Barnum S, Wademan C. 2019. Detection of DNA from undeclared animal species in commercial canine and feline raw meat diets using qPCR [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. DOI: 10.1111/vde.12750. (Zugriff 27.11.2019)
8. Craig JM. 2016. Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. DOI: 10.1002/vms3.24 (Zugriff 25.11.20)
9. DeBoer DJ, Verbugge M, Morris M. 2016. Clinical and immunological responses of dust mite sensitive, atopic dogs to treatment with sublingual immunotherapy (SLIT) [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. Vol. 27. DOI:10.1111/vde.12284 (aufgerufen am 22.10.2020)
10. Engelhardt W, Breves G. Hrsg. 2005. *Physiologie der Haustiere*. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH&Co.KG
11. Favrot C, Bizikova P, Fischer N, Rostaher A, Olivry T. 2019. The usefulness of short-course prednisolone during the initial phase of an elimination diet trial in dogs with food-induced atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 30: 498–e149. DOI: 10.1111/vde.12793 (Zugriff 27.11.2019)
12. Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. 2010. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. 21: 23-31. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x (Zugriff am 25.11.2020)
13. Fischer NM, Rostaher A, Favrot C. 2020. A comparative study of subcutaneous, intralymphatic and sublingual immunotherapy for the long term control of dogs with nonseasonal atopic dermatitis [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. Vol. 31. DOI: 10.1111/vde.12860 (Zugriff am 28.10.20)
14. Fischer NM, Rostaher A, Favrot C. 2016. Intralymphatische Immuntherapie: Eine sichere und effektive Methode zur Desensibilisierung der caninen atopischen Dermatitis. *SAT ASMV*. Band 158. Heft 9. S.664-652. DOI 10.17236/sat00085 (aufgerufen am 20.10.20)
15. Fossati LA, Larsen JA, Villaverde C, Fascetti AJ. 2018. Determination of mammalian DNA in commercial canine diets with uncommon and limited ingredients. *Veterinary medicine and science*. 5: 30-38. DOI: 10.1002/vms3.125 (Zugriff 12.07.2019)

16. Fujimura M, Ishimaru H. 2016. Rush sublingual immunotherapy in canine atopic dermatitis: a prospective pilot study. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. Vol. 19. DOI 10.1515/pjvs-2016-0001
17. Gebrauchsinformation Atopica,
https://aspreregister.basg.gv.at/aspreregister/faces/aspreregister.jspx?_afLoop=403764351765864&_afWindowMode=0&_adf.ctrl-state=1602ewtdn_4, (Zugriff 19.03.2020)
18. Gedon NKY, Boehm TMSA, Klinger CJ, Udraitė L, Mueller RS. 2019. Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) and intradermal test results in atopic dogs. *Veterinary Dermatology*. 30: 195–e61. DOI: 10.1111/vde.12742. (Zugriff 27.11.2019)
19. Gedon NKY, Mueller RS. 2018. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clinical and Translational Allergy*. 8:41. DOI 10.1186/s13601-018-0228-5 (zugriff 12.07.2019)
20. Gortel K. 2018. An embarrassment of riches: An update on the symptomatic treatment of canine atopic dermatitis. *The Canadian Veterinary Journal*. 59: 1013-1016
21. Harvey ND, Shaw SC, Craigon PJ, Blott SC, England GCW. 2019. Environmental risk factors for canine atopic dermatitis: a retrospective large-scale study in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*. 30: 396–e119. DOI: 10.1111/vde.12782 (Zugriff 27.11.2019)
22. Horvath-Ungerböck C, Widmann K, Handl S. 2017. Detection of DNS from undeclared animal species in commercial elimination diets for dogs using PCR. *Veterinary Dermatology*. 4 (28): 373–e86. DOI: 10.1111/vde.12431 (Zugriff 12.07.2019)
23. <https://baden-wuerttemberg.nabu.de/news/2016/21157.html>, (Zugriff 26.03.2020)

24. Klinger CJ, Hobi S, Johansen C, Koch HJ, Weber K, Mueller RS. 2018. Vitamin D Shows in Vivo Efficacy in a Placebo-Controlled, Double-Blinded, Randomised Clinical Trial on Canine Atopic Dermatitis [Abstract]. *Veterinary Record*. 182(14):406. DOI: 10.1136/vr.104492 (Zugriff 24.05.2020)
25. Koch SN. 2015. What is new in the diagnosis and mangament of canine atopic dermatitis?. *Today's Veterinary Practice*. Mai/Juni 2015. S.95-102
26. Lesponne I, Naar J, Planchon S, Serchi T, Montano M. 2018. DNA and Protein Analyses to Confirm the Absence of Cross-Contamination and Support the Clinical Reliability of Extensively Hydrolysed Diets for Adverse Food Reaction-Pets. *Veterinary Sciences*. 5,63. doi:10.3390/vetsci5030063 (Zugriff 12.07.2019)
27. Liebich H. 2010. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Fünfte Aufl. Stuttgart: Schattauer GmbH
28. Marchesi MC, Timpano CC, Busechian S, Pieramati C, Rueca F. 2017. The role of diet in managing inflammatory bowel disease affected dogs:a retrospective cohort study on 76 cases. *Veterinaria Italiana*. 53 (4): 297-302. doi: 10.12834/VetIt.566.2700.1 (Zugriff 12.07.2019)
29. Maina E, Cox E. 2016. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy, quality of life and safety of food allergen-specific sublingual immunotherapy in client owned dogs with adverse food reactions: a small pilot study [Asbtract]. 27(5):361-e91. DOI: 10.1111/vde.12358
30. Miranda PJ, Delgobo M, Marino GF, Paludo KS, da Silva Baptista M, de Souza Pinto SE. 2015. The Oral Tolerance as a Complex Network Phenomenon. *PLoS ONE*. 10 (6): e0130762. DOI 10.1371/journal.pone.0130762 (Zugriff 21.01.2020)
31. Mueller RS, Gedon NKY. 2018. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease in for animals and owners. *Clinical and Translation Allergy* 8 (41): DOI 10.1186/s13601-018-0228-5 (Zugriff 12.07.2019)

32. Mueller RS, Olivry T, Prélaud P. 2016. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. BMC Veterinary Research 12, 9: DOI 10.1186/s12917-016-0633-8 (Zugriff 12.07.2019)
33. Mueller RS, Olivry T. 2017. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? BMC Veterinary Research. 13: 275. DOI 10.1186/s12917-017-1142-0 (Zugriff 14.07.2019)
34. Mueller RS. 2007. Praktisches Vorgehen beim Hund mit Juckreiz. The Veterinarian. 4 (2007)
35. Mueller RS, Fieseler KV, Zabel S, Rosychuk RAW. 2004. Conventional and rush immunotherapy in canine atopic dermatitis [Abstract]. Veterinary dermatology. Vol. 15. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2004.00410_1-8.x (aufgerufen am 24.10.2020)
36. Mueller RS, Bettenay SV. 2001. American Journal of Veterinary Research [Abstract]. Vol. 62. No 3. DOI.org/10.2460/ajvr.2001.62.307 (Zugriff am 23.10.20)
37. Neiger R. Hrsg. 2014. Differentialdiagnosen Innere Medizin bei Hund und Katze. Zweite Aufl. Stuttgart: Enke Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH&Co.KG
38. Nelson RW, Couto CG. Hrsg. 2009. Small animal internal medicine. Vierte Aufl. Missouri: Mosby Inc. Elsevier
39. Noli C, Ghibaud G. 2010. Dermatologie in der Kleintierpraxis. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co.KG
40. Noli C, Scarpella F, Toma S. 2014. Praktische Dermatologie bei Hund und Katze. Dritte Aufl. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co.KG
41. Olivry T, Mueller RS, Prélaud P. 2015. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (1): duration of elimination diets. BMC Veterinary Research. 11:225. DOI 10.1186/s12917-015-0541-3 (Zugriff 14.07.2019)

42. Olivry T, Bexley J, Mougeot I. 2017. Extensive protein hydrolyzation is indispensable to prevent IgE-mediated food allergen recognition [Abstract]. *Veterinary Dermatology*. 27: 6-121. doi: 10.1186/s12917-017-1183-4 (Zugriff 12.07.2019)
43. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttal T, Prélaud P. 2010. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 21: 233–248. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x (Zugriff 28.02.2020)
44. Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttal T, Prélaud P. 2015. Treatment of canine atopic dermatitis: 2015 updated guidelines from the International Committee on Allergic Diseases of Animals (ICADA). *BMC Veterinary Research*. 11:210. DOI 10.1186/s12917-015-0514-6 (Zugriff 28.02.2020)
45. Olivry T, Mueller RS. 2019. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (7): signalment and cutaneous manifestations of dogs and cats with adverse food reactions. *BMC Veterinary Research* (2019) 15:140. DOI 10.1186/s12917-019-1880-2. (Zugriff 25.11.2019)
46. Pagani E, de los Dolores Soto de Rio M, Dalmaso A, Bottero MT, Schiavone A, Prola L. 2018. Cross-contamination in canine and feline dietetic limited-antigen wet diets. *BMC Veterinary Research*. 14:283. DOI: 10.1186/s12917-018-1571-4 (Zugriff 12.07.2019)
47. Pali-Schöll I, Herrmann I, Iben Ch. 2017. Allergy in humans and their animals focus on food allergy and intolerances. In: Jensen-Jarolim E, Hrsg. *Comparative Medicine*. Stuttgart: Schattauer GmbH. 109-129
48. Peters S. 2015. *DermaSkills Dermatologie in der Kleintierpraxis-Diagnostik mit System*. Stuttgart: Schattauer GmbH
49. Picchione ML, De Boer DJ. 2019. Serum IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) in healthy and atopic dogs. *Veterinary Dermatology*. 30: 507–e153. DOI: 10.1111/vde.12799 (Zugriff 27.11.2019)

50. Proverbio D, Perego R, Spada E, Ferro E. 2010. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study [Abstract]. *Journal of small animal practice*. 51(7):370-4. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2010.00951.x (Zugriff 24.05.2020)
51. Ricci R, Conficoni D, Morelli G, Losasso C, Alberghini L, Giaccone V, Ricci A, Andrighetto I. 2018. Undeclared animal species in dry and wet novel and hydrolyzed protein diets for dogs and cats detected by microarray analysis. *BMC Veterinary Research*. 14:209. DOI 10.1186/s12917-018-1528-7 (Zugriff 12.07.2019)
52. Roitel O, Bonnard L, Stella A, Schiltz O, Maurice D, Douchin G, Jacquenet S, Favrot C, Bihain BE, Couturier N. 2017. Detection of IgE-reactive proteins in hydrolysed dog foods. *Veterinary Dermatology*. 28: 589-e143 (Zugriff 12.07.2019)
53. Saloga, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J. Hrsg. 2006. *Allergologie Handbuch*. Stuttgart: Schattauer GmbH
54. Santoro D. 2018. Evaluation of the secretion of antimicrobial peptides and antimicrobial effect of skin wash in atopic and healthy dogs: a preliminary study. *Veterinary Dermatology*. 29: 402–e132. DOI: 10.1111/vde.12661 (Zugriff 25.11.2019)
55. Schütt C, Bröker B. 2011. *Grundwissen Immunologie*. 3.Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
56. Seckerdieck F, Mueller RS. 2018. Recurrent Pyoderma and Its Underlying Primary Diseases: A Retrospective Evaluation of 157 Dogs. *Veterinary Dermatology*. 182(15): 434. DOI: 10.1136/vr.104420 (Zugriff 24.05.2020)
57. Steiner J, Hrsg. 2011. *Gastroenterologie bei Hund und Katze*. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft GmbH & Co.KG
58. Wagner R, Hunsinger B. 2016. *Allergene bei Tieren*. Bad Kissingen: Verlag LABOKLIN

59. Witzel-Rollins A, Murphy M, Becvarova I, Werre SR, Cadiergues M-C, Meyer H. 2019. Non-controlled, open-label clinical trial to assess the effectiveness of a dietetic food on pruritus and dermatologic scoring in atopic dogs. *BMC Veterinary Research*. 15:220. DOI 10.1186/s12917-019-1929-2 (Zugriff 25.11.2019)

60. Zachary JF, McGavin MD. Hrsg. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. Fünfte Aufl. Missouri: Mosby Inc. Elsevier

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die möglichen von Noli et al. (2014) beschriebenen Ursachen einer Futtermittelüberempfindlichkeit.	7
Abbildung 2: periokuläres Ödem, Erythem und Alopezie eines Hundes mit CAD	28
Abbildung 3: Alopezie und Erythem der Ellenbogen-beuge des Hundes aus Abb.3	28
Abbildung 4: periorale Alopezie und Krusten des Hundes aus Abb.3	28
Abbildung 5: Erythem und Alopezie der Pfoten des Hundes aus Abb.3	28
Abbildung 6: Darstellung des Entscheidungsprozesses bei allergischen Patienten mit asaisonaler Hautsymptomatik, als auch Patienten mit allergischer asaisonaler Hautsymptomatik und gastrointestinalen Symptomen	54
Abbildung 7: Darstellung der Einschlusskriterien der Patienten mit chronischem Juckreiz	55
Abbildung 8: Darstellung des Entscheidungsprozesses bei Patienten mit dermatologischen Symptomen oder auch zusätzlich gastrointestinalen Symptomen	56
Abbildung 9: Das Kreisdiagramm stellt die Anzahl der Hunde, die den Auswahlkriterien der Diplomarbeit entsprachen in Relation zu allen Hunden, die von 01.01.2005 bis 12.03.2019 Patienten an der VMU waren dar.	57
Abbildung 10: Anteil der Hunde, die den Kriterien der Diplomarbeit entsprachen, an der Gesamtzahl der Hunde die an der VMU vorstellig wurden.	58
Abbildung 11: Das Diagramm stellt die Anzahl der Hunde, die den Auswahlkriterien entsprachen pro Jahr dar, die Gesamtzahl der Hunde sowie einzeln für CAD, FMU und CAD mit FMU entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Diplomarbeit.	59
Abbildung 12: Das Diagramm zeigt die Anzahl der betroffenen Tiere je Rasse in aufsteigender Reihenfolge	60
Abbildung 13: Das Diagramm zeigt die Anzahl der Hunde je Rasse mit reiner CAD	61
Abbildung 14: Das Diagramm zeigt die Anzahl der Hunde je Rasse mit FMU (dermatologische oder auch zusätzlich gastrointestinale Symptome)	62
Abbildung 15: Das Diagramm zeigt die Anzahl der Hunde je Rasse mit CAD und gleichzeitig vorliegender Futtermittelallergie	63
Abbildung 16: Das Diagramm stellt die absolute Anzahl der Tiere geordnet nach Symptomen dar	64
Abbildung 17: Das Diagramm stellt die Anzahl der jeweils verwendeten Futtermittel für die Ausschlussdiät dar	65