

**Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Untersuchung der Biomarker C-reaktives
Protein, Haptoglobin und Albumin im Serum bei
primär immunbedingter Polyarthrititis des Hundes**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Katharina Bayer, geb. Fank
Tierärztin aus Templin**

**Berlin 2022
Journal-Nr.: 4369**

Aus der Klinik für kleine Haustiere
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Untersuchung der Biomarker C-reaktives Protein, Haptoglobin und Albumin
im Serum bei primär immunbedingter Polyarthrit des Hundes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katharina Bayer, geb. Fank
Tierärztin
aus Templin

Berlin 2022
Journal-Nr.: 4369

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Uwe Rösler
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Barbara Kohn
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Salah Amasheh
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Frederike Ebner

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

Dogs, biological markers, acute phase proteins, polyarthritis, haptoglobin, albumin,
c-reactive protein, diagnostic techniques, veterinary medicine

Tag der Promotion: 28.10.2022

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<https://dnb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-96729-188-9

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2022

Dissertation, Freie Universität Berlin

D188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2022 Choriner Str. 85 - 10119 Berlin
verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literatur	3
2.1	Immunbedingte Polyarthrit (IMPA)	3
2.1.1	Definition der immunbedingten Polyarthrit	3
2.1.2	Einteilung: immunbedingte Arthritiden	3
2.1.3	Ätiologie und Pathogenese	5
2.1.4	Signalement	8
2.1.5	Klinische Symptome	8
2.1.6	Diagnostik	9
2.1.7	Therapie.....	12
2.1.8	Prognose und Verlauf	16
2.2	Akute-Phase-Proteine	17
2.2.1	Zytokine und Akute-Phase-Reaktion	17
2.2.2	Akute-Phase-Proteine des Hundes	19
2.2.3	C-reaktives Protein	21
2.2.4	Albumin	36
2.2.5	Haptoglobin.....	40
2.3	Weitere Biomarker bei der IMPA	48
3	Material und Methoden	51
3.1	Einschlusskriterien	51
3.2	Ausschlusskriterien	51
3.3	Anamnese der IMPA	51
3.4	Klinische Untersuchung	51
3.5	Bildgebende Diagnostik	52
3.6	Labordiagnostik	52
3.6.1	Probengewinnung.....	52
3.6.2	Blut- und Harnuntersuchung	54
3.6.3	Bestimmung CRP	56
3.6.4	Bestimmung Haptoglobin.....	56
3.6.5	Synoviauntersuchung	57
3.6.6	Weiterführende diagnostische Maßnahmen	58
3.7	Verlaufskontrollen	59
3.8	Therapie	59

3.9	Rezidive	60
3.10	Statistische Auswertung	61
4	Ergebnisse	63
4.1	Signalement	63
4.2	Befunde bei Erstvorstellung	64
4.2.1	Anamnese.....	64
4.2.2	Klinische Untersuchung.....	65
4.2.3	Bildgebende Diagnostik.....	66
4.2.4	Labordiagnostik	67
4.2.5	Synoviauntersuchung	69
4.2.6	Weiterführende Untersuchungen.....	71
4.3	Therapie	75
4.3.1	Initiale Therapie	75
4.3.2	Therapie im Verlauf	76
4.4	Verlaufsstudie	78
4.4.1	Proben	78
4.4.2	Verlaufsuntersuchungen.....	78
4.4.3	Korrelationen/Assoziationen der Akute-Phase-Proteine.....	93
5	Diskussion	95
5.1	Patientenpopulation	95
5.1.1	Signalement.....	95
5.1.2	Vorbehandlung	96
5.1.3	Klinische Untersuchung	96
5.1.4	Bildgebung.....	97
5.1.5	Labordiagnostik	97
5.2	Akute-Phase-Proteine als Biomarker	100
5.2.1	Diagnostische Bedeutung.....	100
5.2.2	Bedeutung hinsichtlich Monitoring.....	102
5.2.3	Prognose und Verlauf.....	104
5.3	Limitationen der Studie	105
6	Schlussfolgerung und Ausblick	107
7	Zusammenfassung	109
8	Summary	111
9	Literaturverzeichnis	113
10	Anhang	136

11	Vorveröffentlichungen	147
12	Danksagung	148
13	Firmenunterstützung.....	149
14	Interessenskonflikt.....	150
15	Selbstständigkeitserklärung	151

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: SERUMKONZENTRATION DES CRP BEI GESUNDEN HUNDEN.	24
TABELLE 2: CRP BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DES HUNDES.	25
TABELLE 3: STUDIENÜBERSICHT ZUM CRP BEI DER IMPA DES HUNDES.	35
TABELLE 4: ALB BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DES HUNDES.	38
TABELLE 5: HP BEI VERSCHIEDENEN ERKRANKUNGEN DES HUNDES.	43
TABELLE 6: STUDIENÜBERSICHT ZUM HP BEI DER IMPA DES HUNDES.	47
TABELLE 7: DURCHFÜHRUNG GELENKPUNKTION (VOLLMERHAUS 2007).	53
TABELLE 8: REFERENZWERTE DER HÄMATOLOGIE (KLINIK FÜR KLEINE HAUSTIERE, FREIE UNIVERSITÄT BERLIN).	55
TABELLE 9: REFERENZWERTE FÜR DAS DIFFERENTIALBLUTBILD (NACH KRAFT UND DÜRR 2014).55	
TABELLE 10: REFERENZWERTE DER BLUTCHEMISCHEN UNTERSUCHUNG (KLINIK FÜR KLEINE HAUSTIERE, FREIE UNIVERSITÄT BERLIN).....	55
TABELLE 11: REFERENZWERTE DER PLASMATISCHEN GERINNUNG (KLINIK FÜR KLEINE HAUSTIERE, FREIE UNIVERSITÄT BERLIN).....	56
TABELLE 12: SYNOVIAUNTERSUCHUNG (MODIFIZIERT NACH BENNETT 1987 UND LÜBKE 2002). ..	57
TABELLE 13: REFERENZWERTE LIQUOR (KRAFT UND DÜRR 2014).	59
TABELLE 14: SIGNALEMENTS DER HUNDE MIT IPA-I (N=21).	63
TABELLE 15: KLINISCHE UNTERSUCHUNG BEI ERSTVORSTELLUNG DER HUNDE MIT IPA-I (N=21).	65
TABELLE 16: HÄMATOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEI HUNDEN MIT IPA-I ZUM ZEITPUNKT DER ERSTVORSTELLUNG (N=21).	67
TABELLE 17: BLUTCHEMISCHE UNTERSUCHUNG BEI HUNDEN MIT IPA-I ZUM ZEITPUNKT DER ERSTVORSTELLUNG (N=21).	68
TABELLE 18: SYNOVIABEFUNDE DER HUNDE MIT IPA-I (N=21).	70
TABELLE 19: TESTS AUF INFEKTIONSERREGER BEI HUNDEN MIT IPA-I (N=21).	71
TABELLE 20: REZIDIVE BEI HUNDEN MIT IPA-I (N=8).	76
TABELLE 21: ZEITPUNKTE DER PROBENENTNAHME BEI HUNDEN MIT IPA-I (N=21).	78

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE EINTEILUNG DER IMMUNBEDINGTEN ARTHRITIDEN DES HUNDES. MODIFIZIERT DARGESTELLT NACH BENNETT 2010, DAY 2012 UND PEDERSEN 2000.	5
ABBILDUNG 2: VEREINFACHTE DARSTELLUNG DER AKUTE-PHASE-REAKTION. MODIFIZIERT DARGESTELLT NACH KJELGAARD-HANSEN UND JACOBSEN, 2011 (IL-6, INTERLEUKIN-6; TNF-ALPHA, TUMORNEKROSEFAKTOR-ALPHA).....	19
ABBILDUNG 3: BOX-WHISKER-PLOTS DES CRP (A), ALB (B), HP (C) UND WBC (D) AN T0 (TAG 0), T1 (TAG 2-7), T2 (TAG 8-14), T3 (WOCHE 3-4) UND T4 (WOCHE 5-8) BEI 21 HUNDEN MIT IPA-I, (CRP, C-REAKTIVES PROTEIN; ALB, ALBUMIN; HP, HAPTOGLOBIN; IPA-I, IMMUNBEDINGTE POLYARTHRITIS TYP 1; T, ZEITPUNKT; WBC, LEUKOZYTENZAHL).....	83
ABBILDUNG 4: VERLAUFSMESSUNGEN DES CRPS, ALBS, HPS UND WBC BEI 21 HUNDEN MIT IPA-I (NR., PATIENTENNUMMER; CRP, C-REAKTIVES PROTEIN; ALB, ALBUMIN; HP, HAPTOGLOBIN; WBC, LEUKOZYTENZAHL; IPA-I, IMMUNBEDINGTE POLYARTHRITIS TYP 1). .	92
ABBILDUNG 5: STREUDIAGRAMME ZUR DARSTELLUNG DER KORRELATIONEN ZWISCHEN DEN AKUTE-PHASE-PROTEINEN CRP, ALB UND HP BEI HUNDEN MIT IPA-I (BEOBACHTUNGSZEITRAUM GESAMT). DIE SCHWARZE LINIE STELLT DIE REGRESSIONSGERADE DAR (CRP, C-REAKTIVES PROTEIN; ALB, ALBUMIN; HP, HAPTOGLOBIN).....	94

Anhangsverzeichnis

ANHANG 1: AUFLISTUNG DER AN IPA-I ERKRANKTEN HUNDE MIT VORBEHANDLUNG, TAG DER PROBENENTNAHME, CRP-, HP-, ALB- KONZENTRATION, SYMPTOMEN UND THERAPIE (N=21).	136
--	-----

Abkürzungsverzeichnis

µl Mikroliter
µmol Mikromol
% Prozent
> größer
< kleiner
ACPA Antikörper gegen das anticitrullinierte Protein
ACR American College of Rheumatology
ACVIM American College of Veterinary Internal Medicine
Ag Antigen
AGP Alpha-1-acid glycoprotein
AK Antikörper
Alb Albumin
ALT Alanin-Amino-Transferase
ANA Antinukleäre Antikörper
AP Akute Pankreatitis, Alkalischen Phosphatase
APP Akute-Phase-Protein
APR Akute-Phase-Reaktion
aPTT partielle Thromboplastinzeit
AST Aspartat-Aminotransferase
BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS Brustwirbelsäule
CAR CRP-Alb-Verhältnis
CBPI Canine brief pain inventory score
cRA Canine rheumatoide Arthritis
CRP C-reaktives Protein
CT Computertomografie
d Tag
DAS28 Disease Activity Score 28
DHODH mitochondriales Enzym Dihydrorotat-Dehydrogenase
dl Deziliter
DLA Dog Leukocyte Antigene
DMARDs krankheitsmodifizierende Antirheumatika
DNA Desoxyribonukleinsäure
ED Ellenbogendysplasie
ER Endoplasmatisches Retikulum
EULAR Europäische Liga gegen Rheuma
Fc γ R Fc-gamma- Rezeptor
fl Femtoliter
G Gauge
h Stunde
HAC Hyperadrenokortizismus
Hb Hämoglobin
HGM Hintergliedmaße
HLA Human Leukocyte Antigen
Hp Haptoglobin
HS Hepatoenzephalisches Syndrom
HTA Haustierarzt
HWZ Halbwertszeit
i.v intravenös
IBD Inflammatory bowel disease
IL Interleukin

IMDR Immunbedingte rheumatische Erkrankung
IMHA Immunhämolytische Anämie
IMPA Immunbedingte Polyarthritits
IMTP Immunbedingte Thrombozytopenie
IPA-I Immunbedingte Polyarthritits Typ I
JIA Juvenile idiopathische Arthritis
JAK Janus-Kinase
kDA Kilodalton
kg Kilogramm
KI Konfidenzintervall
l Liter
LPS Lipopolysaccharid
LWS Lendenwirbelsäule
m männlich
mg Milligramm
MHC Major histocompatibility
mk männlich kastriert
ml Milliliter
MMF Mycophenolat-Mofetil
mmol Millimol
MMP Matrix-Metalloproteinasen
mRNA messenger Ribonukleinsäure
MRT Magnetresonanztomographie
MSUS hochauflösender muskuloskelettaler Ultraschall
n.d, nicht durchgeführt
NR Nummer
NSAID nichtsteroidales Antiphlogistikum
OA Osteoarthrose
p.o. per oral
PA Polyarthritits
PCR Polymerasekettenreaktion
pg Picogramm
PSS Portosystemischer Shunt
PT Prothrombinzeit
RA Rheumatoide Arthritis
RES Retikuloendotheliales System
ROS Reaktive Sauerstoffprodukte
rUMP Pyrimidin-Ribonukleotid-Uridin-Monophosphats
SD Standardabweichung
Sek Sekunde
SIRS Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SLE Systemischer Lupus erythematodes
SRMA Steroid-responsive Meningitis-Arteritis, Steroid-responsive Meningitis
Tc-penie Thrombozytopenie
T Zeitpunkt
TH T-Helferzellen
TNF Tumornekrosefaktor
UPC Urin Protein-/Kreatiningehalt
V.a Verdacht auf
VEGF Endothelwachstumsfaktoren
VGM Vordergliedmaße
w weiblich
wk weiblich kastriert
ZZ Zellzahl

1 Einleitung

Bei den immunbedingten Polyarthritiden (IMPA) handelt es sich um entzündliche Gelenkerkrankungen nicht-infektiöser Ätiologie, gekennzeichnet durch eine Synovitis mit oftmals systemischen Krankheitszeichen wie Lethargie und Fieber (Bennett 2010; Bennett 1987b). Die betroffenen Hunde können in ihrer Lebensqualität, insbesondere durch die Dolenz der Gliedmaßen und der damit verbundenen reduzierten Mobilität, deutlich eingeschränkt sein (Johnson und Mackin 2012a).

Eine Unterteilung in verschiedene Typen und Subtypen erleichtert die Auswahl einer adäquaten Behandlung und die Einschätzung der Prognose (Kohn 2017).

Die IMPA lässt sich nach radiologischen Gesichtspunkten in erosive und nicht-erosive Formen unterteilen (Bennett 1987a; Bennett 1987b). Während in der Humanmedizin die rheumatoide Arthritis (RA) den Hauptanteil der immunbedingten Arthritiden stellt, ist es beim Hund die nicht-erosive idiopathische Polyarthrititis Typ I (IPA-I) (Zink et al. 2016; Lübke 2002; Bennett 1987a; Bennett 1987b).

Die Diagnose der IPA-I wird über den Ausschluss anderer bekannter Ursachen für Gelenk-, Stützapparat- und Organerkrankungen, einer Synoviaanalyse sowie über das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie gestellt (Kohn 2017).

Therapeutisch kommen in den meisten Fällen Kortikosteroide, oftmals in Kombination mit einem weiteren Immunsuppressivum (beispielsweise Leflunomid oder Ciclosporin), zum Einsatz (Sato et al. 2017; Rhoades et al. 2016; Colopy et al. 2010; Bennett 1987b). Die Prognose der IPA1 ist günstig bis vorsichtig, allerdings ist sie mit hohen Rezidivraten verbunden (28-44 %) (Kohn et al. 2005; Clements et al. 2004).

Biomarker sind objektiv messbare und bewertbare Indikatoren für physiologische/pathologische Prozesse oder für eine pharmakologische Reaktion auf eine therapeutische Intervention (Biomarkers Definitions Working Group. 2001).

Serum-Marker, welche als Biomarker bei der IPA-I genutzt werden können, um die Verlaufskontrollen zur Überwachung des Therapieerfolges zu vereinfachen, sind bisher nur teilweise etabliert.

In der Humanmedizin werden Akute-Phase-Proteine (APP) als Biomarker für Entzündungen, Infektionen und Traumata seit Jahrzehnten eingesetzt und auch in der Veterinärmedizin erlangen sie immer mehr an Bedeutung (Eckersall und Bell 2010). Die Akute-Phase-Antwort ist eine schnelle, nicht spezifische Reaktion, die sich noch vor der Stimulierung der spezifischen Immunantwort und in vielen Fällen vor Beginn erster klinischer Anzeichen einer Erkrankung entwickelt. Aufgrund ihrer hohen diagnostischen Sensitivität ist es möglich, eine

schnellere und detailliertere Aussage über den Verlauf einer Entzündung zu treffen, als beispielsweise mit der Leukozytenzahl (Eckersall und Bell 2010).

Basierend auf ihre Reaktion auf den auslösenden Stimulus werden sie in zwei Gruppen eingeteilt: Negative APP, z.B. Albumin (Alb), deren Konzentration innerhalb des Krankheitsverlaufes abfällt, und positive APP, z. B. C-reaktives Protein (CRP) und Haptoglobin (Hp), deren Konzentration im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion (APR) ansteigt. Je nach Spezies zeigen bestimmte APP auf einen Stimulus eine "major", "moderate" oder "minor" Antwort (Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005). Aufgrund der Variabilität der verschiedenen APP im Hinblick auf die Reaktion unterschiedlichster Erkrankungen kann die Messung mehrerer APP oder von APP-Profilen aussagekräftiger sein, als die Quantifizierung eines einzelnen Proteins. Es sollte mindestens ein "major" (z.B CRP), ein "moderate" (z.B Hp) und ein negatives APP (z.B Alb) gemessen werden (Cerón et al. 2005).

In zahlreichen Studien wurde die Eignung von APP zur Einschätzung von Prognose und Therapieerfolg bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht, jedoch nur selten im Krankheitsverlauf gemessen (Nakamura et al. 2008).

Ziele der vorliegenden Arbeit waren es, CRP, Hp und Alb im Verlauf bei Hunden mit IPA-I zu messen, mit dem klinischen Verlauf unter Therapie zu vergleichen und zu klären ob:

1. Die IPA-I zu einer Konzentrationserhöhung/-erniedrigung der jeweiligen APP führt,
2. eine Korrelation zwischen dem Konzentrationsverlauf des jeweiligen APPs mit der individuellen klinischen Entwicklung des Patienten und der verschiedenen APP untereinander besteht,
3. sich diese APP als Biomarker bezüglich Diagnostik, Monitoring und Prognose bei der IPA-I des Hundes eignen.

2 Literatur

2.1 Immunbedingte Polyarthrititis (IMPA)

2.1.1 Definition der immunbedingten Polyarthrititis

Bei den immunbedingten Arthritiden handelt es sich um entzündliche Gelenkerkrankungen nicht-infektiöser Ätiologie, gekennzeichnet durch eine Synovitis mit oftmals systemischen Krankheitszeichen wie Lethargie, Arthralgie und Fieber. Hinweise auf die pathogenetische Beteiligung des Immunsystems geben der fehlende Nachweis eines Erregers in der Synovia, Laborwerte und das häufige Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie. Typischerweise sind mehrere Gelenke (Polyarthrititis (PA): >5) und nur vereinzelt wenige Gelenke (Oligoarthrititis: 2–5 Gelenke) oder nur 1 Gelenk (Monoarthrititis) von einer neutrophilen Entzündung betroffen (Kohn 2017; Bennett 1987b).

Die IMPA ist weiterhin eine der häufigsten Ursachen für "Fieber unklarer Genese" (Dunn und Dunn 1998).

2.1.2 Einteilung: immunbedingte Arthritiden

Die immuninduzierten Arthritiden können basierend auf klinischen, radiologischen, pathologischen und serologischen Parametern gegliedert werden. Nach radiologischen Gesichtspunkten können sie in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: erosive (oder deformierende) und nicht-erosive (oder nichtdeformierende) IMPA (Abb. 1) (Kohn 2017; Stone 2017; Bennett 1987b). Die erosiven Formen der IMPA sind im Vergleich zu den nicht-erosiven Formen sehr selten und bilden nur etwa 1% aller Fälle von Hunden mit PA ab (Taylor 2009). Die kanine rheumatoide Arthritis (cRA) ist die am häufigsten beschriebene Form der erosiven IMPA des Hundes. Sie ist gekennzeichnet durch eine deformierende symmetrische PA, die mit einer Synovitis der Gelenke und Sehnenscheiden, Gelenkknorpelverlust, Erosionen des juxtaartikulären Knochens und bei den meisten Patienten mit einer Präsenz von Rheumafaktoren verbunden ist (Bennett 1987a). Weiterhin gehören das Felty-Syndrom und die erosive PA des Greyhounds zu den erosiven Formen (Stone 2017; Kohn 2007).

Nicht-erosive Formen der IMPA, die zu einer Entzündung in multiplen Gelenken führen, umfassen: idiopathische PA (IPA), impfstoff- und medikamenteninduzierte PA, PA/Polymyositis-Syndrom, Steroid-responsive Meningitis-Arteritis (SRMA) und rassespezifische Polyarthropathien, wie zum Beispiel die juvenile PA beim Akita, und das „Shar-Pei Fever Syndrom“ (Stone 2017). Eine nicht-erosive PA wird oft als Begleitsymptom (20 %) bei einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) diagnostiziert (Taylor 2009). Die idiopathische PA lässt sich in vier Subtypen unterteilen. Die pathophysiologischen

Veränderungen, welche im Gelenk auftreten, sind vermutlich bei allen Subtypen gleich. Die Subtypen weisen auf die Präsenz oder das Fehlen eines gleichzeitigen Krankheitsprozesses hin (Bennett 1987b).

Bei der IPA-I („unkomplizierte“ Form) ist die Ursache unbekannt und zugleich ist keine Grunderkrankung nachweisbar. Teilweise kommt es sekundär zum Auftreten einer Dermatitis, Glomerulonephritis oder Uveitis. Es handelt sich möglicherweise in einigen Fällen um eine Vorläuferform der cRA (Kohn 2017; Bennett 1987b). In einer Studie mit 35 Hunden mit IMPA der Kleintierklinik der Freien Universität Berlin konnte die IPA-I mit 46 % am häufigsten nachgewiesen werden (Kohn et al. 2005; Lübke 2002).

Die IPA Typ II (IPA-II) (-reaktive Form) wird durch eine infektiöse oder entzündliche Erkrankung außerhalb des Gelenkes verursacht. Die durch die Erkrankung produzierten Antigene bilden Immunkomplexe mit Antikörpern, welche sich in den Gelenken ablagern und zu einer Arthritis führen (Rondeau et al. 2005). Der Erreger selbst kann, im Gegensatz zur infektiösen bzw. septischen Arthritis, nicht im Gelenk nachgewiesen werden (Kohn 2017). Die zugrunde liegende Infektion kann beispielsweise bakteriell oder viral sein und in beliebigen Organsystemen lokalisiert sein: Herzklappen; Wirbelkörper oder Bandscheiben; Urogenitaltrakt; Respirationstrakt; Maulhöhle und Haut (Bennett 1990; Pedersen et al. 1976). In zwei früheren Studien zur IMPA bei Hunden repräsentierte der Anteil von IPA-II 11-13 % der Fälle (Rondeau et al. 2005; Lübke 2002).

IPA Typ III (IPA-III) (-enteropathische Form) ist mit gastrointestinalen oder hepatischen Erkrankungen assoziiert. In einer retrospektiven Studie mit 52 Hunden mit purulenter, nichtseptischer PA wurden 4 % der Hunde mit IPA-III diagnostiziert (Rondeau et al. 2005). Lübke (2002) beschreibt in seiner Studie rund 5 % der Hunde mit IPA-III. Es wird angenommen, dass Erkrankungen des Darmes zu einer Erhöhung der intestinalen Permeabilität gegenüber potenziellen Antigenen führen können und es daraus resultierend zur Bildung von Immunkomplexen kommt (Orchard et al. 1998). Da bei der überwiegenden Mehrheit der mit IMPA diagnostizierten Hunde keine Darm- oder Leberbiopsien durchgeführt wurden, ist die enterohepatische Gruppe möglicherweise unterrepräsentiert (Clements et al. 2004).

Die IPA Typ IV (IPA-IV) ist mit Neoplasien außerhalb des Gelenkes assoziiert. Diese Form tritt bei etwa 2 % bzw. 3,8 % der Hunde auf (Rondeau et al. 2005; Lübke 2002). Mögliche Tumorarten sind Pankreas-, Nieren-, Plattenepithel- und Mammakarzinome sowie Leiomyosarkome und Lymphome (Johnson und Mackin 2012a; Bennett 2010). Vergleichbar mit der IPA-II fungiert auch hier die Neoplasie als antigener Stimulus und es kommt zur Bildung von Immunkomplexen und deren Ablagerung in den Gelenken (Kohn 2017; Gear et al. 2006; Bennett 1987b). Eine ähnliche Einteilung findet sich auch im humanmedizinischen Bereich. So wird die IPA-I als idiopathische nichtdeformierende Arthritis bezeichnet, IPA-II als

nichtdeformierende Arthritis im Zusammenhang mit einer chronischen Infektion, IPA-III als enteropathische/hepatische Arthritiden und IPA-IV in Zusammenhang mit Neoplasien (Pedersen 2000). Auch wenn Überschneidungen der Formen möglich sind, ist eine Klassifizierung der Arthritiden sinnvoll in Bezug auf Diagnose, Therapie und Prognose (Kohn 2017).

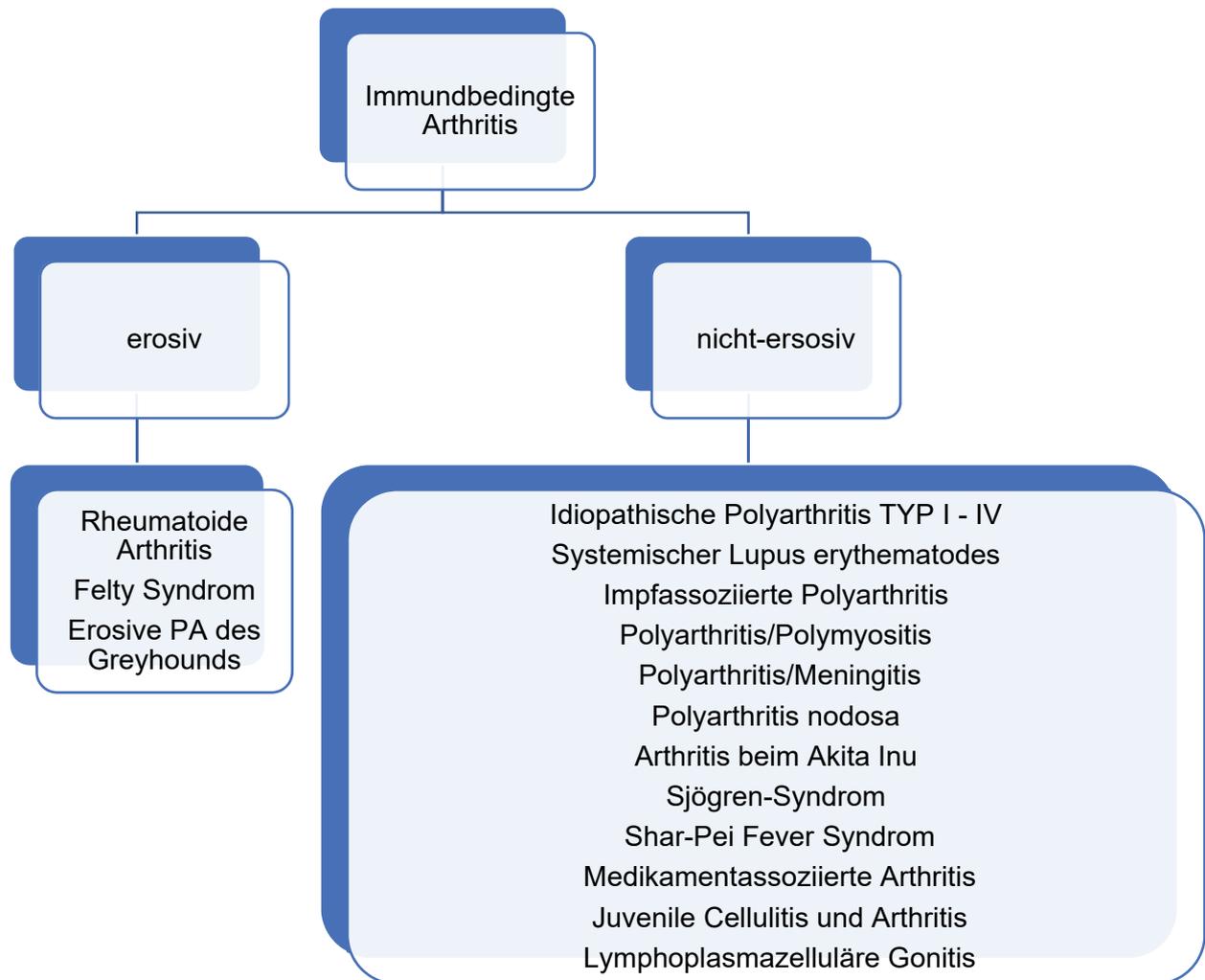


Abbildung 1: Übersicht über die Einteilung der immunbedingten Arthritiden des Hundes. Modifiziert dargestellt nach Bennett 2010, Day 2012 und Pedersen 2000.

2.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Inzidenz der IMPA wird mit hoher Wahrscheinlichkeit, aufgrund mangelnden klinischen Bewusstseins und Verständnisses für die Erkrankung, noch immer unterschätzt (Perry 2015). In einer Studie aus dem Jahr 2002 lag die Inzidenz bei 0,37 % der Klinikpopulation, wobei bei 31 % der Hunde, bei denen eine Arthrozentese durchgeführt wurde, eine IMPA diagnostiziert

werden konnte (Jacques et al. 2002). Dies könnte ein Hinweis auf eine eventuell deutlich höhere Inzidenz der IMPA sein (Perry 2015). Andere Studien weisen Inzidenzen zwischen 0,35 % (Stull et al. 2008) und 1,09 % (Ohno et al. 2006) auf.

Die genauen Mechanismen, welche zum Auslösen der IMPA führen, sind noch in vielen Aspekten ungeklärt. Sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin wird heute davon ausgegangen, dass genetische Faktoren und eine aberrante Immunantwort zu den Hauptpathomechanismen zählen (Deane et al. 2017). Diese Annahme wird gestützt durch sowohl antigenspezifische als auch antigenunspezifische Abläufe, deren gemeinsame Endstrecke die Aktivierung spezifischer Entzündungszellen mit Schaffung eines entsprechenden Zytokinmilieus zur Induktion und Aufrechterhaltung der Synovialitis ist (Deane et al. 2017; Whitley & Day 2011).

Es handelt sich um eine Kombination aus einer Typ III und IV Hypersensitivitätsreaktion. Durch die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen in der Synovialmembran kommt es zur Fixation von Komplement und Diapedese neutrophiler Granulozyten. Die Phagozytose der Immunkomplexe führt zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid, freien Radikalen und Proteasen, die eine Gewebeerstörung und somit eine Synovialitis verursachen (Day 2012; Gorman and Werner 1986).

Mögliche Ursache könnte z.B. ein im Rahmen einer Infektion aufgenommenes mikrobielles Peptid sein, welches über molekulares Mimikry eine solche Entwicklung anstößt (Wilson et al. 2000). In der Humanmedizin wurde dies z.B. bei Harnwegsinfektionen mit *Proteus mirabilis* beschrieben (Wilson et al. 2000). Beim Hund wird die Beteiligung des caninen Distemper Virus (CDV) postuliert. So konnten CDV-Antigene in Immunkomplexen und Makrophagen der Synovia nachgewiesen werden (Bell et al. 1991). Auch Antigene nichtmikrobiellen Ursprungs, wie z.B. Tumorantigene, Haptene, Kollagen, Zellkernbestandteile (antinukleäre Antikörper [ANA]) und Futterantigene, können beteiligt sein (Kohn 2017).

Die IMPA kann auch als impfassoziertes Symptom auftreten. In einer Studie wurde ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und der IMPA bei wenigen Hunden beschrieben (Kohn et al. 2003). Wohingegen in einer weiteren Studie kein zeitlicher Zusammenhang hergestellt werden konnte (Clements et al. 2004).

Weiterhin spielt eine Typ-IV Reaktion, was sich durch eine perivaskuläre Infiltration von T- und B-Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen in der Synovialmembran zeigt, eine Rolle (Day 2012).

Die Immungenetik der rheumatoiden Arthritis des Menschen (RA) legt weiterhin eine Schlüsselrolle für die T-Zell-Aktivierung bei der Initiierung und/oder Aufrechterhaltung der Erkrankung nahe (Deane et al. 2017). Beim Hund kommt es ebenfalls zum Anstieg von CD4+ (T-Helfer) und CD8+ (zytotoxischen) T-Zellen in der Synovia, im Vergleich zum peripheren Blut (Hegemann et al. 2005).

Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass es bei der T-Zell-Aktivierung zur Bildung von Komplexen aus T-Zellen, antigenen Peptidfragmenten und Human Leukocyte Antigen (HLA)-Klasse-II-Molekülen kommt. Derartig aktivierte T-Zellen sind entsprechend ihrer TH1-Differenzierung in der Lage, eine Vielzahl von proinflammatorischen Zytokinen zu produzieren (Cope et al. 2007). Im Mittelpunkt dieser Theorie der antigenspezifischen Initiierung des Entzündungsprozesses stehen autoreaktive CD4-positive T-Zellen. Ähnlich wie bei anderen autoimmunologischen Prozessen verlieren diese durch bislang unbekannte Vorgänge die natürliche Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen (Deane et al. 2017).

Ein weiterer Ansatz sind die HLA-Antigene oder auch „major histocompatibility“-Antigene (MHC-Antigene). Sie sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, welche zu den Immunglobulinen zählen und bei der Unterscheidung von körpereigenen und körperfremden Strukturen eine Schlüsselrolle spielen. Die MHC-Region des Genoms ist mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert. Sie codiert Proteine, welche für die Immunität essentiell sind, einschließlich der Proteine für die Steuerung der Antigenverarbeitung und -präsentation. Es gibt viele Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen, die spezifisch für bestimmte Allele der Klasse I und II sind (Trowsdale und Knight 2013). Die Häufigkeit von MHC -Klasse-II-positiven Zellen (MHC-II) in der Synovia bei IMPA-Patienten ist beträchtlich höher als bei gesunden Tieren, was auf eine lokale Beteiligung an der Entwicklung von Entzündungen hindeutet. Proinflammatorische Zytokine, die von diesen Zellen produziert werden, insbesondere Tumornekrosefaktor- α (TNF-alpha), wurden in hohen Konzentrationen in der Gelenkflüssigkeit von betroffenen Patienten nachgewiesen (Hegemann et al. 2005).

Auch in der Veterinärmedizin spielen die „Dog Leukocyte Antigene“ (DLA)-Allele (DLA-DRB1) als genetischer Faktor bei vielen Erkrankungen eine wichtige Rolle. So konnten verschiedene Haplotypen als Indikator für die Anfälligkeit für mehrere organspezifische Autoimmunerkrankungen in Hundepopulationen nachgewiesen werden (Gershony et al. 2019). Auch bei der cRA konnte DLA-DRB1 detektiert werden (Ollier et al. 2001). Weiterhin gibt es möglicherweise eine Assoziation zwischen dem DLA-79*001:002-Allel und dem Aufrechterhalten der überschießenden Immunantwort bei der IMPA (Friedenberg et al. 2016). Der Nova Scotia Duck Tolling Retriever scheint hierbei eine genetische Prädisposition aufzuweisen (Hansson-Hamlin und Lilliehöök 2009).

Für die Aufrechterhaltung der Erkrankung sind diverse Zytokine wie der TNF-alpha oder das Interleukin-1 (IL-1) von zentraler Bedeutung. Die Zytokine unterhalten die Entzündung, solange sie im Gewebe vorhanden sind und weiter von Immunzellen produziert werden. Auch die Freisetzung von Matrix-abbauenden-Enzymen (z. B. Matrix-Metalloproteinasen [MMP]) verstärken die Entzündungen und Knorpel- sowie Knochendegeneration und -destruktion, was zu einer erosiven Arthritis führen kann. Insbesondere das Aktivitätsniveau von MMP-2 und MMP-9 bei Hunden mit IMPA ist in der Synovialflüssigkeit erhöht (Murakami et al. 2016).

Alle Arten von Arthritis haben gemeinsame Krankheitsmerkmale, einschließlich Zellinfiltration, Entzündung, Synovialschwellung, Pannusbildung, Gelenksteifheit und führen über kurz oder lang zur Zerstörung des Gelenkknorpels (Tang 2019).

2.1.4 Signalement

Die IMPA kann bei Hunden aller Rassen und jeden Alters auftreten. Häufig beginnt die Erkrankung zwischen 1 und 6 Jahren (Kohn 2017). Im Hinblick auf eine Rassedisposition gab es in einigen Studien Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten beim Deutschen Schäferhund, dem Cocker Spaniel, dem Golden und Labrador Retriever, dem Irish Setter und dem American Eskimo Dog (Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004; Jacques et al. 2002; Bennett 1987b). Eine Geschlechtsprädisposition konnte in den meisten Studien nicht nachgewiesen werden (Bennett 2010; Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004). Nur in einer Studie konnte bisher ein gehäuftes Auftreten der IMPA bei weiblichen Tieren dokumentiert werden (Jacques et al. 2002).

2.1.5 Klinische Symptome

Die IMPA kann beim Hund sehr unspezifische Krankheitsanzeichen wie Gewichtsverlust, Inappetenz, Lethargie und Bewegungsunlust verursachen. Auch spezifische klinische Anzeichen wie geschwollene Gelenke und Lahmheit werden häufig beschrieben (Clements et al. 2004). Die IMPA wurde als eine der häufigsten Ursachen bei Hunden mit Fieber unbekannter Genese beschrieben (Dunn und Dunn 1998). Auch in einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2018 war sie mit einem 14 %-Anteil an den nicht-infektiösen entzündlichen Erkrankungen als Ursache für Fieber bei jungen Hunden vertreten (Black et al. 2018).

Typisch, aber nicht immer vorhanden, sind bilateral symmetrisch verdickte oder geschwollene Gelenke mit Bewegungsdolenz und Muskelatrophie (Stull et al. 2008). Der Lahmheitsgrad kann zeitlich, lokal und nach Schwere variieren (Kohn 2017). Einige Fälle können als chronische Lahmheit ohne Anzeichen einer systemischen Erkrankung auftreten (Kohn 2017; Kohn 2007; Bennett 1987b). In einer retrospektiven Studie mit 40 an PA erkrankten Hunden zeigte sich eine Lahmheit in nur 35 % und Gelenkschwellung bei 40 % der Fälle (Jacques et al. 2002). In einer weiteren Studie traten bei 25 % der Fälle weder eine Lahmheit noch eine Gelenkschwellung auf (Rondeau et al. 2005). Ein steifer Gang, das "Gehen auf Eiern" sowie Schwäche und Dolenz bei Palpation der Gelenke stehen oftmals im Vordergrund der Erkrankung (Kohn 2007; Bennett 1987b).

Bei Betrachtung der klinischen Symptome der RA des Menschen unterscheidet sich das Frühstadium signifikant von späteren Stadien der Krankheit. RA im Frühstadium, welches noch nicht durch erosive Veränderungen des Knochens gekennzeichnet ist, ist ebenfalls durch generalisierte Krankheitssymptome wie Müdigkeit, grippeähnliches Gefühl, geschwollene und

empfindliche Gelenke und morgendliche Steifheit charakterisiert (Lin et al. 2020). Der Mensch zeigt am häufigsten eine Beteiligung der Karpalgelenke, des proximalen Interphalangealgelenks und des Kniegelenks (Smolen et al. 2016).

Die IMPA des Hundes ist ebenfalls hauptsächlich eine polyartikuläre Erkrankung. Die am häufigsten betroffenen Gelenke sind die Karpal-, Knie- und Tarsalgelenke (Stull et al. 2008; Clements et al. 2004; Jacques et al. 2002). Bei den erosiven Formen der immunbedingten Polyarthropathien sind mit 16 % am häufigsten das Karpalgelenk betroffen (Shaughnessy et al. 2016).

Abhängig von der Form der immunbedingten Arthritis können beim Hund andere Symptome wie Dermatitis, Glomerulonephritis, Meningitis, Myositis, Uveitis, Lymphadenopathie, Thrombozytopenie (Tc-penie) und Anämie auftreten (Kohn 2017; Kohn 2007; Bennett 1987b). In 1/3 der Fälle liegt eine Splenomegalie vor (Kohn 2017).

In weit fortgeschrittenen erosiven Formen kann es zu Deformierungen, Subluxationen und Fehlstellungen des Knochens kommen (Bennett 1987a).

Schmerzen bei Öffnen des Fanges, Palpation der Wirbelsäule und Halsbiegeschmerz können auf die Beteiligung der Kiefergelenke bzw. der kleinen Wirbelgelenke hinweisen (Kohn 2017). In einer Studie von Webb et al. (2002) traten Rückenschmerzen bei 29 % der Hunde (18/62) mit IMPA auf. Eine SRMA konnte bei 5/11 Fällen mittels Liquoruntersuchung nachgewiesen werden.

2.1.6 Diagnostik

Bei der IPA-I des Hundes handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Grunderkrankungen, die eine reaktive PA verursachen können, sowie andere Ursachen für Gelenkerkrankungen, wie septische Arthritis, degenerative Gelenkerkrankungen, neoplastische Arthropathien, Traumata und hämophile Arthropathien, müssen ausgeschlossen werden (Stone 2017). Die Diagnostik umfasst neben einer gründlichen Anamnese und Allgemeinuntersuchung eine klinische und orthopädische Untersuchung, eine hämatologische und klinisch-chemische Blutuntersuchung, eine Röntgenuntersuchung sowie eine Urinanalyse (inklusive Urinkultur) (Kohn 2007; Bennett 1987b).

Infektiöse Ursachen, die eine septische bzw. IPA-II verursachen können, müssen serologisch oder mittels PCR-Untersuchung ausgeschlossen werden. Eine Erregersuche in EDTA-Blut oder Synovia ist indiziert (Kohn 2017).

Ursächlich können Bakterienarten, wie beispielweise Borrelien (*Borrelia burgdorferi*), Anaplasmen (*A. phagocytophilum*), Bartonellen (*B. henselae*, *B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*), *Mycoplasma* spp., sein (Iannino et al. 2018; Littmann et al. 2018; Kohn 2007; Kjelgaard-Hansen et al. 2006). Bei entsprechenden Auslandsaufenthalten kommen zusätzlich Ehrlichien (*E. canis*, *E. ewingii*), Protozoen (*Leishmania* spp.) Rickettsien (*R. rickettsii*) in Frage (Bellah

et al. 1986; McConkey et al. 2002; Quorollo et al. 2019). In einer Studie konnte weiterhin eine IPA-II, hervorgerufen durch eine Leptospirose, nachgewiesen werden (Furlanello und Reale 2020).

Der genaue Umfang des Einflusses von Borrelien auf eine Arthropathie ist nicht genau geklärt und regional sehr unterschiedlich (Littman et al. 2018). So zeigten weniger als 5 % der seropositiven Hunde während eines 20-monatigen Beobachtungszeitraums eine Lahmheit, ebenso häufig trat eine Lahmheit bei seronegativen Hunden auf (Levy und Magnarelli 1992). In einer anderen Studie wurden 57 % der Hunde mit Polyarthropathie positiv auf Borrelien getestet (Rondeau et al. 2005).

Die hämatologischen und klinisch-chemischen Veränderungen sind in den meisten Fällen unspezifisch und oftmals durch den (chronisch-) entzündlichen Charakter erklärbar. Sie umfassen eine geringgradige nichtregenerative Anämie, eine Leukozytose mit z.T. Linksverschiebung und eine milde Hypoalbuminämie und Hyperglobulinämie. Weiterhin kommt es oft zu einer geringgradigen Erhöhung der alkalischen Phosphatase (Stull et al. 2008; Clements et al. 2004; Bennett 1987b).

Einen weiteren Pfeiler der Diagnostik, sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin, umfasst die Bildgebung. Insbesondere zur Unterscheidung von erosiven und nicht-erosiven Formen der PA sind Röntgenaufnahmen der Gelenke erforderlich. Diese geben Hinweise auf Weichteilschwellungen, Gelenkerosionen und -destruktionen und schließen andere mögliche Ursachen für Gelenkerkrankungen aus (Bennett 1987b). Bei den nicht-erosiven Formen treten oftmals periartikuläre Weichteilschwellungen und selten eine milde peri- und z.T. intraartikuläre Osteophytenzubildung auf (Bennett 1987b).

Zum Ausschluss zugrunde liegender Infektionen, entzündlicher Erkrankungen oder Neoplasien sollten weiterhin Röntgenaufnahmen des Thorax und des Abdomens sowie eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens durchgeführt werden. Bei Auftreten von Rücken- bzw. Halsbiegeschmerz sind Aufnahmen der Wirbelsäule sinnvoll (Kohn 2007). Zum Ausschluss einer Diskospondylitis kann teilweise eine Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig sein (Ruoff et al. 2018).

In Bezug auf die Bildgebung sind konventionelle Röntgenaufnahmen, ein MRT sowie die Sonografie der Gelenke anerkannte Methoden für die klinische Beurteilung und das Ansprechen auf die Therapie in der Humanmedizin (Do Prado et al. 2018).

Ultraschall und MRT weisen eine deutlich höhere Sensitivität bei der Erkennung von entzündlichen Weichteilveränderungen wie Synovitis und Tenosynovitis auf als eine Röntgenuntersuchung (Reijnierse et al. 2018). In den letzten Jahren wurde in der Humanmedizin der hochauflösende muskuloskeletale Ultraschall (MSUS) zunehmend in der rheumatologischen Praxis eingesetzt. Während MSUS-Graustufen die Synovialproliferation identifizieren, kann mittels Power Doppler eine aktive Entzündung und Neoangiogenese

erkannt werden (Ohrndorf und Backhaus 2015). Als Screeningmethode in der Humanmedizin und teilweise auch in der Veterinärmedizin - bei okkulten Lahmheit, unklarer Gelenksymptomatik und unauffälligem Röntgenstatus - dient weiterhin die Skelettszintigrafie. Über den Einstrom von Radionukliden lässt sich eine erhöhte knöcherne Umbauaktivität (Hot-Spots) im Gelenk belegen (Schwarz et al. 2004).

Die weiteren diagnostischen Tests hängen von der Anamnese, den klinischen Anzeichen und dem Verdacht auf die zugrunde liegende Erkrankung ab. Somit kann die etwaige Durchführung weiterer Diagnostik, wie ANA-Titer, Rheumafaktoren, Analyse des Liquors (V.a Meningitis), Muskelbiopsie (V. a Myositis), Thrombozyten-gebundene-Antikörper (V.a IMTP), direkter Coombs-Test (V.a IMHA), Hautbiopsie (V.a SLE), Zytologie von Lymphknoten und Knochenmark (V.a Neoplasie), Echokardiographie (V.a Endokarditis) und Blutkulturen (V.a Sepsis), indiziert sein (Stone 2017).

Die Diagnose IMPA wird schlussendlich durch den Nachweis einer neutrophilen Entzündung in der Synovialflüssigkeit mehrerer Gelenke bestätigt. Die Arthrozentese mehrerer Gelenke geschieht in Sedation unter sterilen Bedingungen (Bennett 1987b). Kontraindikationen stellen periartikuläre Infektionen und Gerinnungsstörungen wie eine hochgradige Thrombopenie dar (Kohn 2017). Die normale Synovialflüssigkeit eines Hundes enthält <3.000 Zellen/ μ l (MacWilliams und Friedrichs 2003), meist <1000 Zellen/ μ l (Lübke 2002). Mehr als 90 % dieser Zellen sind mononukleär und weniger als 5 % sind durch reife, nicht-degenerierte Neutrophile repräsentiert (MacWilliams und Friedrichs 2003; Bennett 1997).

Die Synovia wird nach Quantität, Aussehen, Viskosität, der Zahl kernhaltiger Zellen (inklusive Differenzierung) und dem Proteingehalt beurteilt (Lübke 2002; Bennett 1997).

Patienten mit IMPA weisen meist ein erhöhtes Volumen der Synovialflüssigkeit auf, die trüb und/oder verfärbt sein kann und typischerweise eine verringerte Viskosität aufweist. Der Proteingehalt ist oftmals erhöht. Die Zahl kernhaltiger Zellen steigt häufig über 5.000/ μ l. Der Anteil der Neutrophilen ist auf 15–95 % der gesamten kernhaltigen Zellen erhöht. Es handelt sich vorrangig um nicht-degenerierte Neutrophile (MacWilliams und Friedrichs 2003).

Die Unterscheidung der kernhaltigen Zellen erfolgt durch Auszählung von 100 Zellen bei 1000-facher Vergrößerung eines Differentialzellbildes. Die Zellschätzung wird bei 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung vorgenommen (Wood und Gibson 2020; Parry 1999). Eine weitere Möglichkeit stellt die nach Sawyer beschriebene Methode in einer „Neubauer-improved“-Zählkammer dar (Sawyer 1963).

Septische und immunmedierte Arthritiden können sehr ähnliche Veränderungen in der Gesamtzahl der kernhaltigen und der differentiellen Zellzahlen in der Synovia bewirken. Obwohl degenerierte Neutrophile auf eine bakterielle oder möglicherweise eine Pilzinfektion hindeuten, sind Neutrophile aus infizierten Gelenken oft nicht degeneriert. Infolgedessen können weitere Tests der Gelenkflüssigkeit erforderlich sein, um infizierte von nicht infizierten

Gelenken zu unterscheiden (Wood und Gibson 2020; Johnson und Mackin 2012b). Die Kultivierung von Blut, Urin und Synovia kann dazu beitragen, eine mögliche lokale oder systemische bakterielle Infektion zu identifizieren. Bei den meisten kultivierten Bakterien handelte es sich um Hautkeime, darunter *Staphylococcus* spp. und *Streptococcus* spp. (Clements et al. 2004). Bei veränderter Synovia erfolgt die Anzucht einer aeroben und anaeroben Bakterienkultur. Ein negatives Ergebnis schließt jedoch das Vorliegen einer bakteriellen Beteiligung aufgrund der schwierigen Anzuchtbedingungen nicht aus (Kohn et al. 2005). Eine weitere Möglichkeit ist ein PCR-Test auf 16sRNA (Wood und Gibson 2020; Kohn 2017). In der Humanmedizin wird dieser Test unter anderem genutzt, um ein verändertes Mikrobiom der Synovia bei Patienten mit RA nachzuweisen (Hammad et al. 2019). Die Überlegenheit gegenüber der Bakterienkultur konnte bis dato beim Hund nicht nachgewiesen werden (Wood und Gibson 2020; Scharf et al. 2015).

Obwohl die Ergebnisse der Synovia-Analyse fast immer die Diagnose stützen, kann in seltenen Fällen eine Synovialmembranbiopsie erforderlich sein (MacWilliams und Friedrichs 2003).

Die Diagnose IMPA ist bestätigt, wenn eine neutrophile Entzündung in der Synovia mehrerer Gelenke nachgewiesen werden konnte und eine andere Grundursache ausgeschlossen wurde (Johnson und Mackin 2012b). Es ist allerdings zu beachten, dass anhand der Synoviabefunde keine Unterscheidung der verschiedenen Immunarthritiden möglich ist (Lübke 2002).

2.1.7 Therapie

Die Behandlung der IPA-II-IV sollte sich auf die zugrunde liegende Ursache beziehen und gleichzeitig Schmerzen und Entzündungen entgegenwirken. Die allgemeinen Ziele der Therapie sind das Erreichen einer langfristigen Remission mit einer möglichst geringen Medikamentendosis und die Verhinderung eines erneuten Auftretens einer Gelenkentzündung (Johnson und Mackin 2012b).

Bei der IPA-II, die häufig durch Zecken übertragene Erkrankungen wie Borreliose und Rickettsien-Infektionen hervorgerufen wird, richtet sich die Behandlung nach Möglichkeit primär gegen die Grunderkrankung. Die anfängliche Therapie sollte auf Analgetika/Antiphlogistika (z. B. Meloxicam 0,1 mg/kg 1x/d, Carprofen 2-4 mg/kg 1x/d, Metamizol 20 mg/kg 3x/d) und die empirische Behandlung mit Doxycyclin beschränkt werden. Die empfohlene Dosierung des American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) beträgt bei Borrelieninfektionen 10 mg/kg Doxycyclin pro 24 Stunden (1x/d oder verteilt auf 2x/d) über einen Monat. Eine Besserung der Symptome sollte innerhalb von 7 Tagen eintreten (Littman et al. 2018). Bei der Mehrheit der IPA-II-Fälle sind immunsuppressive Medikamente aufgrund der zugrunde liegenden Infektion kontraindiziert (Bennett 2010). Nur bei Verdacht

einer Infektion als Trigger einer schweren Immunreaktion sind kurzzeitig Kortikosteroide indiziert (Kohn 2017).

Bei Patienten, bei denen eine bakterielle Arthritis vermutet wird, sollte die Behandlung mit einem β -Laktam-Antibiotikum begonnen werden bis Kulturergebnisse inklusive Antibiotogramm ausgewertet sind oder weitere diagnostische Tests eine bakterielle Infektion ausschließen (Clements et al. 2004).

Bei cRA, IPA-I oder einer Impfreaktion werden häufig primär NSAIDs genutzt. Zusätzlich sollte eine Behandlung mit Doxycyclin, bis alle Testergebnisse verfügbar sind, erfolgen. Ein Vorteil dieser antibiotischen Therapie ist neben der guten Wirksamkeit gegen Erreger wie Anaplasmen, Ehrlichien und Borrelien der immunmodulatorische Effekt (Goldstein 2014). Eine spontane Genesung ist bei Impfreaktionen und bei einigen Hunden mit IPA-I möglich (Kohn 2003; Bennett 1987b).

Wenn keine zugrunde liegende Ursache für die PA ermittelt werden konnte, Infektionen ausgeschlossen sind und Symptome nach konservativen Behandlungsmodellen persistieren, sollte eine immunsuppressive Therapie begonnen werden (Clements et al. 2004).

Die immunsuppressive Therapie mit Prednisolon erfolgt in einer Dosis von 0,5-1 mg/kg 2x/d p.o, wobei inzwischen 1 mg/kg statt 2 mg/kg pro Tag Einsatz finden (Kohn 2017; Kohn, unveröffentlicht).

Die Dosis kann bei Ansprechen auf die Therapie (Besserung des Allgemeinbefindens, nachlassende Lahmheit, fehlender Gelenkschmerz, normale Gelenkfüllung, Zellzahl Synovia <1000/ μ l, <10 % Neutrophile) sukzessive gesenkt werden. Die Reduktion erfolgt um etwa 1/4–1/5 alle 2-3 Wochen und kann ab einer Dosierung von 0,1-0,3 mg/kg 1x/d eventuell auf jeden 2. Tag verteilt werden (Taylor 2009; Bennett 2005). Eine zu schnelle Reduktion der Glukokortikoide kann zu Rezidiven führen, die möglicherweise weniger sensitiv auf eine erneute Behandlung ansprechen (Kohn 2017; Taylor 2009).

Aufgrund des hohen Potentials für gastrointestinale Ulzerationen bei hochdosierter Glukokortikoidtherapie sollten gastrointestinale Protektiva wie Sucralfat oder Protonenpumpenhemmer verabreicht werden (Kohn 2007). Weiterhin sollten NSAIDs und Glukokortikoide nicht gemeinsam angewendet werden (Boston et al. 2003).

Bei ausbleibender Remission, nicht tolerierbaren Glukokortikoidnebenwirkungen oder Rezidiv während der Behandlung mit Steroiden allein, kann zusätzlich die Behandlung mit einem Zytostatikum in Betracht gezogen werden (Johnson und Mackin 2012b).

Die orale Verabreichung von Leflunomid stellte sich als eine sichere und wirksame Alternative zur oralen Verabreichung von Kortikosteroiden zur Behandlung der IMPA bei Hunden heraus (Colopy et al. 2010). Es handelt sich um ein immunmodulatorisches Medikament, das seine Wirkung durch Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydrorotat-Dehydrogenase (DHODH) ausüben kann, welches eine Schlüsselrolle bei der De-novo-Synthese des

Pyrimidin-Ribonukleotid-Uridin-Monophosphats (rUMP) spielt. Aktivierte Lymphozyten haben bei klonaler Expansion einen stark erhöhten Pyrimidin-Bedarf. Leflunomid hemmt diese klonale Expansion und somit die Proliferation von T- und B-Lymphozyten, indem es den Pyrimidin-Nachschub unterbindet (Fox 1998). Die Produktion von Immunglobulinen wird somit unterdrückt und die Adhäsion von Leukozyten und die Diapedese beeinträchtigt (Colopy et al. 2010).

Die empfohlene Anfangsdosis betrug 2-4 mg/kg 1/xd p.o über 6 Wochen bevor eine Dosisreduktion vorgenommen wurde (Colopy et al. 2010).

Zu den unerwünschten Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung von Leflunomid zusammenhängen können, gehörten in einer retrospektiven Studie Diarrhöe (3,3 %), Lethargie (2,2 %), ungeklärte Hämorrhagien (3,3 %), Tc-penie (6,5 %) und erhöhte Leberenzymaktivitäten (6,3 %). Auf Grundlage dieser Studie sollte eine niedrigere Initialdosis von 2 mg/kg 1x/d gewählt werden (Sato et al. 2017).

Oftmals ist eine Kombination von Prednisolon mit einem weiteren Medikament notwendig (Bennett 2010). So kann auch Leflunomid in Kombination mit Prednisolon eingesetzt werden (Kohn 2017).

Eine weitere Möglichkeit bietet Ciclosporin, welches für den Hund (allerdings nicht für diese Indikation) zugelassen ist (Rhoades et al. 2016). Es handelt sich um einen Calcineurin-Inhibitor, der die T-Zell-Aktivierung hemmt und die Synthese mehrerer Zytokine, insbesondere Interleukin-2 (IL-2), verhindert (Archer et al. 2013). Ciclosporin ist nicht zytotoxisch oder myelotoxisch und wirkt spezifisch auf Lymphozyten (Gregory 2014).

Beschriebene Nebenwirkungen sind meist gastrointestinal (insbesondere Vomitus, Diarrhoe, Anorexie), aber auch Gingivahyperplasien sind beschrieben (Palmeiro 2013; NAM et al. 2008). Die initiale Dosierung beträgt 5 mg/kg 2x/d pos (Gregory 2014). In einer Studie zur Effizienz von Ciclosporin bei Hunden mit IMPA gab es Hinweise, dass Ciclosporin eine geeignete Alternative zum Prednisolon bei Hunden mit IMPA sein könnte, wobei die geringe Anzahl der Hunde die Generalisierbarkeit der Studie einschränkte. Die Patienten der Glukokortikoid-Gruppe zeigten im Gegensatz zur Cyclosporin-Gruppe die gängigen Nebenwirkungen wie Polyurie und Polydipsie (Rhoades et al. 2016).

Azathioprin, ein Purinanalogon, kann ebenfalls zur Therapie der IMPA eingesetzt werden (Bennett 1987b). Es wird zu Ribonukleotidmonophosphaten metabolisiert, welche akkumulieren und die für die Purinsynthese notwendigen Enzyme blockieren. Die humorale Immunantwort wird dabei stärker gehemmt als die zelluläre (Gregory 2014). Es wird seit langem in Kombination mit Glukokortikoiden verwendet. Dabei wird angenommen, dass sie einen synergistischen Effekt haben und somit eine schnellere Dosisreduktion der Glukokortikoide möglich ist (der „Glukokortikoid-schonende“ Effekt) (Whitley und Day 2011).

Die initiale Dosis beträgt 2 mg/kg 1/xd po über 2 Wochen, die Erhaltungsdosis 0,5 mg/kg alle 2d im Wechsel mit Prednisolon (Plumb 2018). Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen allerdings Knochenmarksuppression mit resultierender Leukopenie, Anämie und Tc-penie, akute Pankreatitis und Hepatotoxizität (Gregory 2014).

Aufgrund der hohen Myelo- und Hepatotoxizität des Azathioprins wurde in der humanen Transplantationsforschung das Mycophenolat-Mofetil (MMF) entwickelt (Whitley und Day 2011). MMF blockiert über die Hemmung der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase ebenfalls die Purinsynthese und somit die B- und T-Zell-Proliferation, die Differenzierung von zytotoxischen T-Zellen und die Antikörperantwort (Whitley und Day 2011).

Es wird ebenfalls bei der IMPA des Hundes in einer Dosierung von initial 5-8 mg/kg 2x/d angewendet (Kohn 2017). Bekannte Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Störungen, Gewichtsverlust, Lethargie, Papillomatose und allergische Reaktionen (Rieder und Mischke 2018).

Sobald eine Remission im Kombinationsprotokoll erreicht ist, wird das Medikament mit den meisten Nebenwirkungen reduziert (Bennett 2010; Clements et al. 2004). Es wird alternierend bei der Reduktion vorgegangen (Lübke 2002). Zum Zeitpunkt dieser Studie liegen keine Hinweise vor, dass ein Immunsuppressivum für die Therapie der IMPA einem anderen überlegen ist. Die Wirksamkeit scheint bei einzelnen Patienten individuell zu sein (Johnson und Mackin 2012b).

Die immunsuppressive Therapie sollte frühestens nach 3-6 Monaten beendet werden. Der häufigste Grund für Rezidive sind ein zu frühes Absetzen der immunsuppressiven Therapie, diese sind oftmals deutlich schwerer beherrschbar als die Ersterkrankung (Kohn 2017).

Bei einigen Patienten ist eine fortlaufende niedrige Dosis eines Glukokortikoids auch in Verbindung mit einem weiterem Immunsuppressivum erforderlich (Bennett 2010).

Diäten oder Nahrungsergänzungen mit hohem Gehalt an Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure), Grünlippmuschel-Produkte, Glykosaminoglykane und Vit E (ca. 400 IE/Hund) können ebenfalls in Betracht gezogen werden (Kohn 2017; Bennett 2010). Als ergänzende Maßnahmen erfolgen physiotherapeutische Übungen wie z.B gleichmäßiges, aber regelmäßiges Laufen, passives Training und Bewegung der Gelenke ohne Belastung, Schwimmen oder Muskelmassage (Kohn 2017).

Patienten, die sich einer immunsuppressiven Therapie unterziehen, sollten engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Harnwegsinfektionen, die häufig nur mit minimalen klinischen Anzeichen einhergehen und nur über Kulturen nachweisbar sind, sind im Allgemeinen mit einer chronischen immunsuppressiven Therapie assoziiert (Johnson und Mackin 2012b).

Bei Hunden mit nicht-erosiver IMPA sollten bei fortschreitender Erkrankung periodisch Röntgenaufnahmen mehrerer Gelenke angefertigt werden, um die Entwicklung einer erosiven Form frühzeitig zu erkennen. Eine dauerhafte Gelenkschädigung bei Hunden mit erosiver IMPA kann zur Zerstörung des Gelenkraums führen. In diesen Fällen ist die chirurgische Behandlung stark betroffener Gelenke mittels Arthrodese oder Synovektomie notwendig (Bennett 1995).

Bei Rezidiven und eventuell zur Kontrolle der Therapie wird eine erneute Synoviauntersuchung empfohlen (Grobmann et al. 2017).

Die gegenwärtigen First-line-Medikamente zur Behandlung der RA des Menschen umfassen Glukokortikoide, NSAIDs und krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs). Sie werden vorwiegend zur Kontrolle von Schmerzen und Entzündungen eingesetzt. DMARDs umfassen Hydroxychloroquin, Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin (Abbasi et al. 2018). Studien zum Methotrexat aus der Veterinärmedizin konnten eine Effektivität beim T-Zell-Lymphom nachweisen (Pawlak et al. 2017). Im Bereich der IMPA gibt es bisher keine Erfahrungen (Kohn 2017).

Die biologischen Therapien umfassen den chimären monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab, Inhibitoren von TNF-alpha wie Etanercept, Infliximab und Adalimumab, rekombinante Inhibitoren von IL-1, Anakinra und Costimulationsblocker, Abatacept (Abbasi et al. 2018). Hierbei brachten die TNF-Alpha-Antagonisten einen signifikanten Fortschritt bei der Therapie der RA. In der Veterinärmedizin kommt seit Neustem der monoklonale Antikörper Bedinvetmab bei der Osteoarthritis zum Einsatz (Corral et al. 2021). Studien zum Einsatz bei der IPA gibt es bisher nicht.

Zu den neuen Ansätzen in der biologischen Therapie des Menschen gehören neue TNF-alpha-Antagonisten, die Janus-Kinase (JAK)-Inhibitoren, monoklonale Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper und Antikörper gegen Moleküle, die am Überleben und der Entwicklung von B-Zellen beteiligt sind (Abbasi et al. 2018). Zum Zeitpunkt dieser Studie gibt es noch keine Untersuchungen dieser Medikamente zur Anwendung in der Veterinärmedizin.

2.1.8 Prognose und Verlauf

Zur Evaluation der therapeutischen Intervention ist eine regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufs notwendig. Dazu dient in der Humanmedizin unter anderem der Disease Activity Score 28 (DAS28). In diesen werden die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder CRP-Werte und die subjektive Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten erfasst (Prevoo et al. 1995). Disease Activity Scores sind im Bereich der PA des

Hundes noch nicht etabliert, finden sich aber bei anderen Erkrankungen, unter anderem bei der Beurteilung der chronischen Enteropathie des Hundes (Jergens et al. 2003).

Zur Evaluierung der IMPA nutzte Foster et al. (2014) den „Canine brief pain inventory score“ (CBPI) und ein omnidirektionales Accelerometer.

Die Prognose der IPA-I ist im Allgemeinen günstig, allerdings ist sie auch mit hohen Rezidivraten verbunden (bis zu 44 %) (Kohn et al. 2005). In einer retrospektiven Studie mit 39 Hunden mit IPA-I sprachen 56 % auf die initiale Therapie gut an. Insgesamt 28 % (11/39) der Hunde erlitten ein Rezidiv, 13 % (5/39) wurden erfolgreich behandelt, 18 % (7/39) benötigten eine lebenslange Therapie, um die Remission aufrechtzuerhalten, und 15 % (6/39) der Patienten wurden aufgrund der Einschränkungen ihrer Erkrankung euthanasiert (Clements et al. 2004).

Rezidive treten meist Wochen bis Monate nach Reduktion oder Absetzen der Medikation auf. Die Patienten benötigen dann oftmals eine lebenslange niedrigdosierte immunsuppressive Therapie (Kohn 2007).

2.2 Akute-Phase-Proteine

2.2.1 Zytokine und Akute-Phase-Reaktion

Die APR ist eine hoch komplexe und nicht spezifische Reaktion eines Organismus, die kurz nach einem Gewebetrauma auftritt. Der Ursprung der Reaktion kann auf eine infektiöse, immunologische, neoplastische, traumatische oder ischämische Ursache zurückzuführen sein (Kushner 1982). Der Zweck der Reaktion besteht darin, die Homöostase wiederherzustellen und die zugrundeliegende Ursache zu beseitigen (Cerón et al. 2005; Kushner 1982).

In der akuten Phase zeigen sich physiologische und metabolische Veränderungen, die unmittelbar nach dem Beginn der Infektion oder der Gewebeverletzung auftreten. Die lokale Reaktion manifestiert sich als akute Entzündung, während die systemische Reaktion neurologische, endokrine und metabolische Veränderungen umfasst. Diese führen zu Fieber, Leukozytose, erhöhter Synthese mehrerer Hormone (einschließlich Glukagon, Insulin, ACTH, Cortisol, Katecholaminen, Thyroxin, Aldosteron und Vasopressin), Aktivierung der Gerinnungs-, Komplementkaskade und zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmaproteinsynthese (APP) (Ebersole und Cappelli 2000; Koj 1985; Kushner 1982).

Auf zellulärer Ebene sind die gewebeständigen Makrophagen, Monozyten und die dendritischen Zellen, welche durch die Phagozytose von Erregern und Zelltrümmern aktiviert werden, von zentraler Bedeutung (Cray 2012). Im weiteren Verlauf kommt es durch direkte Stimulation und Sekretion verschiedener Zellkommunikationsfaktoren zur Initiierung, Regulation und Beendigung der akuten Phase (Baumann et al. 1994; Koj 1985; Epstein und Dinarello 1984).

Die beteiligten Zytokine können in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. proinflammatorische Zytokine, welche die Kaskade von Vorgängen initiieren oder verstärken: TNF-alpha, IL-1, Interferon- γ und IL-8;
2. Zytokine vom Interleukin-6-Typ (IL-6), die für die systemischen Hauptsymptome der APR verantwortlich sind;
3. entzündungshemmende Zytokine, die die APR herunterregulieren (IL-10, IL-4, IL-13) (Ebersole und Cappelli 2000; Koj 1985).

Eine der Hauptfunktionen der Zytokine ist die Synthese bzw. Hemmung der meisten APP in den Hepatozyten (Hurlimann et al. 1966).

Im Gegensatz zur Spezifität der zellulären und humoralen Immunität sind die Veränderungen in der akuten Phase unspezifisch und treten als sehr variable Reaktionen auf (Ebersole und Cappelli 2000).

Es handelt sich um eine schnelle Antwort auf eine zugrundeliegende Noxe, welche durch antagonistische und Feedback-Mechanismen zeitlich begrenzt ist und im Normalfall nur wenige Tage dauert (Cerón et al. 2005; Ceciliani et al. 2002; Gauldie et al. 1992).

Nach erfolgtem Stimulus steigt die Serumkonzentration von Zytokinen innerhalb von wenigen Stunden an. Innerhalb von Stunden werden sie aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (HWZ) auch wieder aus der Zirkulation entfernt (Kushner und Rzewnicki 1994; Gauldie et al. 1992; Andus et al. 1991).

Die APR kann zu Änderungen von mehr als 200 Proteinen führen (Cerón et al. 2005).

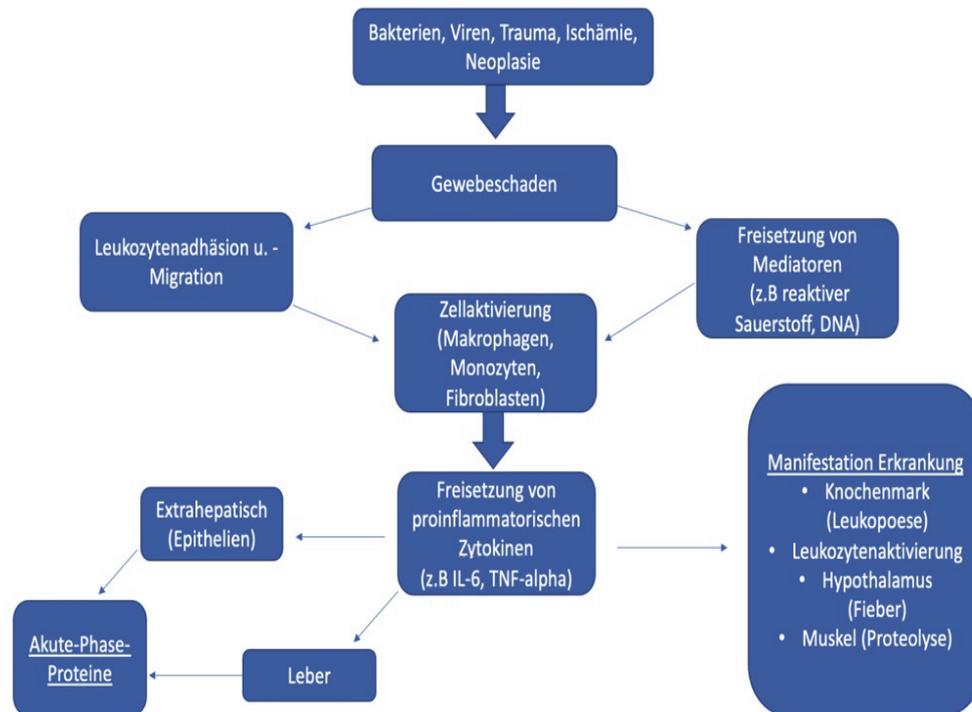


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der Akute-Phase-Reaktion. Modifiziert dargestellt nach Kjelgaard-Hansen und Jacobsen, 2011 (IL-6, Interleukin-6; TNF-alpha, Tumornekrosefaktor-alpha).

2.2.2 Akute-Phase-Proteine des Hundes

Die APP erfüllen wichtige Funktionen bei der Wiederherstellung der Homöostase nach einer Infektion oder Entzündung. Dazu gehören hämostatische Funktionen (Fibrinogen), mikrobizide und phagozytische Funktionen (Komplementkomponenten oder CRP), antithrombotische Eigenschaften (α -1-saures Glycoprotein [AGP]) und antiproteolytische Eigenschaften (α -2-Makroglobulin, α -1-Antitrypsin, α -1-Antichymotrypsin) (Moshage 1997).

Die Leber stellt zwar den Hauptsyntheseort für APP dar, jedoch sind auch andere Zelltypen, wie Monozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Adipozyten, involviert (siehe Abb. 2) (Cerón et al. 2005; Lin et al. 2001). Auch in anderen Organen wie beispielsweise der Niere (Zager et al. 2012) und dem Endometrium (Mette et al. 2010) kommt es zur Synthese von APP. Bei gesunden Organismen ist die extrahepatische Expressionsrate im Vergleich zur Leber niedrig. Sie steigt jedoch bei fokalen Verletzungen erheblich an. Diese extrahepatischen APP spielen lokal eine Rolle bei der Gewebemöostase und -reparatur und werden hauptsächlich in interstitiellen Flüssigkeiten freigesetzt (Schrödl et al. 2016). Die meisten APP werden den α - und β -Globulinen zugeordnet, dies sollte bei der Interpretation der Serum-Elektrophorese beachtet werden (Cerón et al. 2005).

Basierend auf deren Reaktion auf das auslösende Ereignis werden APP in zwei Gruppen eingeteilt: negative APP (z. B. Alb), deren Konzentration sich innerhalb des Krankheitsverlaufs verringert und positive APP z. B. CRP und Hp, deren Konzentration sich erhöht, wenn eine APR auftritt (Eckersall und Bell 2010).

Die meisten positiven APP sind Glykoproteine, welche neben einer quantitativen auch eine qualitative Veränderung durch eine Glykosylierung aufweisen können (Cerón et al. 2005; Kushner und Rzewnicki 1994). Beim Menschen konnte nachgewiesen werden, dass das Glykosylierungsmuster bei vielen akuten und chronisch entzündlichen Erkrankungen (Sepsis, RA, Diabetes), Infektionen (HIV) oder malignen Tumorerkrankungen verändert ist (McCarthy et al. 2014).

Je nach Spezies zeigen die positiven APP auf einen Stimulus eine "major", "moderate" oder "minor" Antwort (Kjelgaard-Hansen und Jacobsen 2011; Cerón et al. 2005). Die Serumkonzentration eines major APPs ist bei gesunden Tieren niedrig ($<1 \mu\text{g/l}$). Sie steigt bei Hunden auf eine 10-100-fache Konzentration bei einer Stimulation innerhalb von 24-48 h an und ist stark rückläufig während der Erholungsphase (Cerón et al. 2005). Beim Menschen wurden bereits Erhöhungen um das 1000-fache gemessen (Kushner 1982). Moderate APP erhöhen sich bei Aktivierung um das 5- bis 10-fache und erreichen nach 2-3 Tagen ihren Höchstwert. Aufgrund ihrer längeren HWZ im Vergleich zu den major APP sinkt ihre Konzentration langsamer ab und auch ihre physiologische Konzentration bei gesunden Tieren ist höher (Kjelgaard-Hansen und Jacobsen 2011; Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005).

Bei einem minor APP steigt die Konzentration um das 1-2-fache seines Basiswertes an (Eckersall und Bell 2010; Petersen et al. 2004).

Das Absinken der Konzentration bei negativen APP wird durch einen erhöhten Verbrauch, einer gehemmten Synthese in der Leber (zugunsten der Synthese positiver APP) und durch die Extravasation aufgrund einer gesteigerten Gefäßpermeabilität erklärt (Kjelgaard-Hansen und Jacobsen 2011). Bei fast allen Tierarten stellt Alb das wichtigste negative APP dar. Der Alb-Wert kann während einer Erkrankung um 10-30 % absinken (Petersen et al. 2004). Weitere negative APP sind Transferrin, Transthyretin, Transcortin und das Retinol-bindende Protein (Jain et al. 2011).

APP können als Biomarker für die Diagnose, Prognose, Therapieüberwachung und für die Prophylaxe von Erkrankungen verwendet werden, da sich ihre Serumkonzentration um mehr als 25 % innerhalb eines Krankheitsprozesses ändert. Durch die hohe Sensitivität der positiven APP sinkt die Konzentration bei einer erfolgreichen Behandlung schnell und ein erneuter Konzentrationsanstieg kann ein erster Hinweis auf ein Rezidiv sein (Eckersall und Bell 2010). Ceruloplasmin und Hp, 2 positive APP sind 6-mal empfindlicher beim Nachweis einer

Entzündung als die Leukozytenzahl (Solter et al. 1991). Darüber hinaus ändern sich die APP-Konzentrationen bei Entzündungen auch bei Tieren mit Myelosuppression (Cerón et al. 2005). Alter, Rasse und Geschlecht haben keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe von APP, mit Ausnahme von AGP (Cerón et al. 2005; Yamamoto et al. 1994).

APP zeigen schnell und präzise das Vorhandensein von Infektionen und Entzündungen an, geben jedoch keine Hinweise auf die Ursache (Kent 1992). Meist gibt es eine Korrelation zwischen der Höhe der APP-Konzentration und dem Schweregrad einer Erkrankung. Bei Tieren mit schweren oder komplizierten Erkrankungen sind die Konzentrationen oftmals signifikant höher (Cerón et al. 2005). Die Serumkonzentrationen der verschiedenen APP normalisieren sich, sobald der auslösende Faktor nicht mehr vorhanden ist (Petersen et al. 2004).

Chronische Entzündungen, beispielweise Arthritiden, können als aufeinanderfolgende Serie von Entzündungsstimuli wahrgenommen werden. Unter solchen Bedingungen werden ebenfalls erhöhte Serumkonzentrationen der APP beobachtet, welche jedoch geringer ausfallen als bei einer akuten Entzündung oder Infektion (Petersen et al. 2004)

Da APP in ihrer Reaktion auf Entzündungen und Gewebeschäden variieren, kann die Messung mehrerer APP in Kombination oder eines APP-Profiles im Serum aussagekräftiger sein als Beobachtungen eines einzelnen Proteins. Die Verwendung von APP-Profilen, in denen mindestens ein major APP (Bsp. CRP), ein „moderate“ APP (Bsp. Hp) und ein negatives APP (Bsp. Alb, Transferrin) Verwendung finden, wird empfohlen (Eckersall und Bell 2010).

2.2.3 C-reaktives Protein

2.2.3.1 Struktur und Synthese

Das kanine CRP ist ein major APP und β -Globulin mit einem Gesamtmolekulargewicht von etwa 100 kDA (Eckersall und Bell 2010). Es besteht aus fünf Untereinheiten (Homopentamer) zu je 20 kDA, von denen zwei glykosyliert und drei nicht-glykosyliert sind. Jede Untereinheit weist eine Ca^{2+} -abhängige Bindungsstelle für einen Liganden sowie eine Interaktionsfläche für C1q, den Fc-gamma- Rezeptor ($\text{Fc}\gamma\text{R}$) 1 und 2 sowie Faktor H auf (Jasensky et al. 2014; Cerón et al. 2005; Caspi et al. 1984).

Das CRP des Hundes ähnelt dem des Menschen, allerdings sind beim Menschen fünf Untereinheiten glykosyliert (Caspi et al. 1984).

CRP wird als Monomer in der Leber synthetisiert, hauptsächlich durch den Einfluss von IL-1, TNF-alpha und IL-6 und dann im Endoplasmatischen Retikulum (ER) zum Pentamer zusammengebaut (Clos und Mold 2004; Hurlimann et al. 1966). Eine extra-hepatische Synthese, welche nur einen geringen Anteil an der Gesamtproduktion umfasst, konnte beispielsweise in der Niere, dem Myocard, Alveolarmakrophagen, neuronalen Zellen und der

glatten Muskulatur von Gefäßen nachgewiesen werden (Casas et al. 2008; Cerón et al. 2005; Clos und Mold 2004; Jabs et al. 2003).

Durch proinflammatorische Zytokine kommt es zur vermehrten Freisetzung im ER, während parallel die CRP-Bindungsstellen im ER herunterreguliert werden. Dies führt zu einer schnelleren Transitzeit durch das ER und somit zu einem schnelleren Konzentrationsanstieg des CRPs im Serum (Clos und Mold 2004).

Es existieren 2 Isotypen des kaninen CRPs. Die primäre Aminosäuresequenz beläuft sich auf 204 Aminosäuren im nativen CRP, dies hat möglicherweise eine Bedeutung bei der Freisetzung des Proteins aus den Hepatozyten (Jasensky et al. 2014).

2.2.3.2 Funktion

Die Funktion des CRPs ist die Bindung von verschiedensten Molekülen, wie Zellfragmenten, Bakterien und Chromatin während einer Entzündungsreaktion, um somit das Komplementsystem zu aktivieren und die Aufnahme durch Phagozyten zu fördern (Ebersole und Cappelli 2000). Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Eindämmung von Infektionen, Beseitigung von geschädigtem Gewebe, Prävention von Autoimmunität und der Regulation der Immunantwort (Mold et al. 2002).

Es verbindet das unspezifische angeborene mit dem spezifischen erworbenen Immunsystem (Mold und Clos 2006).

CRP agiert dabei ähnlich wie ein Antikörper. Es ist beispielsweise zu einer Interaktion mit dem Fc γ R auf phagozytierenden Zellen, wie Monozyten, Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und der Bindung von Liganden, fähig (Mold und Clos 2006; Marnell et al. 2005). Darüber hinaus kann es durch Bindung an die verschiedenen Fc γ R das Zytokinprofil verändern und die Zytokinantwort sowohl stimulieren als auch inhibieren (Cray 2012; Marnell et al. 2005). Der Hauptligand des CRPs ist das Phosphocholin, welches die höchste Bindungsaffinität aufweist (Mold und Clos 2006, Volanakis und Kaplan 1971).

Phosphocholin ist ein Bestandteil vieler Bakterien, Pilze und Parasiten. Es kommt nicht auf intakten Zellmembranen vor, sondern wird erst bei Zellschädigung durch das Komplementsystem, Nekrosen oder durch Phospholipasen freigesetzt (Mold et al. 2002). Weiterhin kann es an andere Komponenten zerstörter Zellmembranen, beispielsweise Lecithin und freigesetzte bakterielle als auch körpereigene DNA, binden (Mold et al. 2002).

Der klassische Weg der Komplementkaskade wird nach der Bindung der Liganden über eine Interaktion mit C1q aktiviert (Marnell et al. 2005).

An Bakterien oder Zellen gebundenes CRP kann weiterhin mit natürlichen Killerzellen und mit Monozyten interagieren und somit die Aktivität dieser Zellen erhöhen (Ebersole und Cappelli 2000).

So setzt CRP humorale und zelluläre Effektormechanismen in Gang und sorgt für die Entfernung von zerstörten Zellen durch Makrophagen, Gewebereparatur und Regeneration (Mold und Clos 2006).

Auch die Gerinnung kann durch CRP beeinflusst werden, indem es die Gerinnungskaskade aktiviert, die Expression von Gewebefaktoren induziert, Thrombozyten inhibiert und Protein S inaktiviert (Marnell et al. 2005).

2.2.3.3 Messung und Referenzbereich

Die meisten Serumproteine, so auch CRP, werden mittels kommerzieller Immunoassays mit spezifischen Antikörpern gegen das Zielprotein nachgewiesen. Aufgrund der Kreuzreaktionen der unterschiedlichen Proteine zwischen den verschiedenen Spezies ist es ratsam, spezies-spezifische Antiseren und validierte Assays zu verwenden (Eckersall 2008).

Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten zur Messung des CRPs. Dazu zählen verschiedene humane wie auch canine ELISA (Yamamoto et al. 1994), immunoturbidometrische Messgeräte (Hillström et al. 2016; Kjelgaard-Hansen et al. 2003), Latexagglutinationstests (Fransson et al. 2007; Tagata et al. 1996, Yamamoto et al. 1994b) sowie immunfluorimetrische Messmethoden (Martínez-Subiela et al. 2011; Parra et al. 2005) und ein radialer Immunodiffusionstest (Eckersall et al. 1989).

Unter physiologischen Bedingungen ist beim Hund die Serumkonzentration des CRPs gering. Mehrere Studien wiesen im ELISA eine erhebliche Schwankungsbreite der CRP-Konzentrationen von 0 bis 13 mg/l bei gesunden Hunden auf (siehe Tabelle 1) (Cerón et al. 2005).

Die Höhe des CRPs ist unabhängig von Alter und Geschlecht (Kuribayashi et al. 2003). Eine physiologische Erhöhung des CRPs tritt während der Trächtigkeit bei Hündinnen zwischen dem 1.-1,5. Monat nach Ovulation (70-90 mg/l) auf (Kuribayashi et al. 2003). Weiterhin kann körperliche Anstrengung, z.B bei Schlittenhunden, Jagdhunden und Rennhunden, zur Erhöhung des CRP-Wertes führen (Fergestad et al. 2016; Lucas et al. 2015; Spoo et al. 2015).

Tabelle 1: Serumkonzentration des CRP bei gesunden Hunden.

Serumkonzentration	Referenz	Methode
<5 mg/l	Yamashita et al. 1994	radialer Immunodiffusionstest
<10 mg/l	Eckersall et al. 1989	ELISA
0,22-4,04 mg/l	Martinez-Subiela et al. 2004	ELISA
0-8,9 mg/l	Griebisch et al. 2009	ELISA
8,4±4,6 mg/l	Yamamoto et al. 1994b	ELISA, Latexagglutinationstests
0,84±0,17 mg/l	Yamamoto et al. 1992	ELISA
5,06±3,6 mg/l	Otabe et al. 1998	ELISA

2.2.3.4 Konzentrationsverlauf während der Entzündungsreaktion

Die schnelle Synthese und Clearance des CRPs machen es zu einem sehr nützlichen Test zur Evaluierung der klinischen Situation zum Zeitpunkt der Probenentnahme (Caspi et al. 1984).

CRP korreliert positiv mit der Konzentration des zirkulierenden IL-6 und somit dem Grad der Entzündung (Clos und Mold 2004). Die Höhe des CRPs wird ausschließlich durch die Syntheserate beeinflusst, welche mit der Intensität und Aktivität der entzündlichen Prozesse korreliert (Pepys und Hirschfield 2003; Conner et al. 1988; Caspi et al. 1987; Koj 1985). Somit kann CRP als Monitoring-Parameter bei nicht-entzündlichen Erkrankungen genutzt werden, um eine Infektion zu erkennen und zu überwachen (Nakamura et al. 2008).

Als Major APP steigt es bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes schnell und je nach Auslöser unterschiedlich stark an (siehe Tabelle 2) (Cerón et al. 2005). Innerhalb von 4 h nach Stimulation kann es zu einer signifikanten Konzentrationsänderung nach einem Stimulus kommen (Caspi et al. 1987). Die maximale Konzentration wird je nach Stimulus nach 24-48 h erreicht (Cerón et al. 2005; Conner et al. 1988).

Die HWZ des CRPs wird beim Menschen mit 19 h angegeben (Pepys und Hirschfield 2003). Beim Hund liegt sie zwischen 71,6 und 356,5 h, dabei zeigen sich je nach Erkrankung sehr individuelle Variationen. Die Serumkonzentration von CRP nimmt in zwei Phasen ab. Die terminale Eliminationsphase ist dabei länger als die initiale Phase (Kuribayashi et al. 2015).

Tabelle 2: CRP bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes.

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
Infektions- erkrankungen	Anaplasmosen	Pantchev 2010	Erhöhte CRP-Werte bei erkrankten Hunden. Unterstützende Methode zur Unterscheidung von aktiver versus inaktiver Erkrankung.
	Aspergillose	Sheahan et al. 2010	CRP signifikant höher bei erkrankten Hunden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
	Babesiose	Brown et al. 2015; Barić Rafaj et al. 2013; Eckersall und Bell 2010; Köster et al. 2009; Schettlers et al. 2009; Matijatko et al. 2007; Suzuki et al. 2007; Cerón et al. 2005; Ulutas, et al. 2005	<p>CRP-Konzentration ist erhöht.</p> <p>Nach experimenteller Infektion mit <i>B. gibsoni</i> steigt die CRP-Konzentration vor Detektion der Parasiten im Blut. Die Höhe des CRPs ist nicht abhängig von der Infektionsdosis.</p> <p>Die CRP-Konzentration zeigt keine Assoziation mit Therapieergebnis oder der Hospitalisationsdauer.</p> <p>Die diagnostische Sensitivität von CRP ist größer als von der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Hämatokrit (Hkt) bzw. WBC.</p> <p>CRP kann zum Therapiemonitoring eingesetzt werden.</p> <p>CRP sinkt invers mit dem Anstieg des „packed cell volume“.</p> <p>Das Ansprechen auf Therapie kann beurteilt werden.</p> <p>Die Konzentration von CRP bei komplizierten Fällen signifikant höher als bei unkomplizierten Fällen.</p>
	Bakterielle Pneumonie	Viitanen et al. 2013	<p>Hunde mit bakterieller Pneumonie wiesen signifikant höhere CRP-Konzentrationen auf als Tiere mit bakterieller Tracheobronchitis, eosinophiler Bronchopneumonie, kardiogenem Lungenödem und Lungenfibrose.</p> <p>CRP potentiell zusätzlicher Biomarker der Diagnostik von bakteriellen Pneumonien.</p>

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Canonne et al. 2021; Yamamoto et al. 1994	CRP erhöht nach Inokulation. CRP wird nicht beeinflusst durch Prednisolongabe Keine Unterscheidung zwischen Aspirationspneumonie und Bordetelleninfektion möglich. CRP signifikant höher bei Hunden mit alveolären Läsionen.
	Dirofilariose	Carretón et al. 2017; Méndez et al. 2015; Carretón et al. 2014; Venco et al. 2014	CRP-Konzentration erhöht vor Therapiebeginn. Stärkerer Anstieg bei Hunden mit hoher Parasitenbelastung. Verläufe: Abfall nach Therapie mit Doxycylin und Ivermectin, Anstieg kurz nach Injektion des Melarsomin, Abfall nach erfolgreicher Therapie. CRP war bei Hunden mit leichter oder schwerer pulmonaler Hypertonie signifikant erhöht, jedoch nicht bei Hunden mit geringer oder hoher Parasitenbelastung ohne pulmonale Hypertonie. Herzwurmfreie Hunde hatten signifikant höhere CRP-Konzentrationen, wenn sie von DCM oder pulmonaler Hypertonie betroffen waren. Korrelation mit Schwere der Erkrankung. CRP erhöht bei symptomatischen Tieren. Zur Überwachung bezüglich Komplikationen und Erfolg nach adultizider Therapie geeignet.
	Ehrlichiose	Asawapattanakul et al. 2021 Mylonakis et al. 2011; Eckersall und Bell 2010; Watanabe et al. 2006; Shimada et al. 2002; Rikihisa et al. 1994	Erhöhung des CRPs bei akuten und chronischen Infektionen. Beurteilung des Schweregrades der Entzündung möglich. CRP-Konzentration signifikant höher bei Hunden mit Myelosuppression. Somit guter Parameter für die klinische Phase der Ehrlichiose. Zeitpunkt Serokonversion und CRP-Anstieg gleich. Abfall der CRP-Konzentration sobald klinische Besserung obwohl Parasit persistiert (Heilung des Gewebes Schadens).

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Leishmaniose	Pardo-Marin et al. 2019; Ceron et al. 2018; Martínez-Subiela et al. 2013; Martínez-Subiela et al. 2011; Eckersall und Bell 2010; Sasanelli et al. 2007; Cerón et al. 2005; Martínez-Subiela et al. 2003; Martinez-Subiela et al. 2002	CRP fällt unter Therapie signifikant ab. CRP ist zum Therapiemonitoring geeignet. Besser in Kombination als Index mit Ceruloplasmin und Albumin Tiere mit asymptomatischen Verlauf wiesen signifikant niedrigere CRP-Konzentrationen auf, als Tiere mit Symptomen. CRP im Urin bei Hunden mit Nierenschäden nachweisbar. Urin-CRP/Kreatinin-Quotient bei Hunden mit Proteinurie erhöht. Detektion von Nierenschäden mittels CRP möglich. CRP ist geeignet zur Charakterisierung der Leishmaniose.
	Leptospirose	Buser et al. 2019; Eckersall und Bell 2010; Oliveira et al. 2010; Mastrorilli et al. 2007; Caspi et al. 1984	CRP bei symptomatischen Hunden erhöht, keine prognostische Aussagekraft allein. Kein Nutzen zur Vorhersage einer Leptospirämie oder Leptospirurie. CRP/Hp-Quotient hat prognostische Aussagekraft. Keine Konzentrationsunterschiede zwischen Hunden mit Leptospirose und Hunden mit anderen Gründen für ein akutes Nierenversagen. Serielle Messungen sind Einzelmessung in der Therapiekontrolle überlegen.
	Neosporose	Ferreira et al. 2021	CRP nicht ausreichend zur Erkennung von subklinischen Infektionen.
	Parvovirose	Whitehead et al. 2020; Kocaturk et al. 2014; McClure et al. 2013; Schoeman et al. 2013; Eckersall und Bell 2010; Kocaturk et al. 2010; Cerón et al. 2005;	Höhe des Konzentrationsanstieges hat prognostische Relevanz. CRP-Werte über 92,4 mg/l haben eine 91 % Sensitivität zur Vorhersage der Mortalität. Höheres CRP assoziiert mit längerer Hospitalisation. Marker für Schwere der Erkrankung.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
		Yamamoto et al. 1993	Die Sensitivität und Spezifität der CRP-Konzentration zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nichtüberlebenden 24 Stunden nach der Aufnahme betrug 86,7 % bzw. 78,7 %.
	Trypanosomiasis	Cerón et al. 2005; Ndung'u et al. 1991	CRP Konzentrationen nach experimenteller Infektion erhöht. Einsatz zur Therapieüberwachung möglich. Detektion aktiver Infektion mittels CRP möglich.
	Staupe	Romiszewski et al. 2018	Einsatz von CRP als Biomarker zur Einschätzung des Gesundheitszustandes vor Staupe-Impfung (Erhöhung der Wirksamkeit der Impfung).
	Spirocercose	Nivy et al. 2014; Mylonakis et al. 2012; Mukorera et al. 2011	CRP kann nicht zur Unterscheidung zwischen benigner und maligner Spirocercose verwendet werden. Wenn CRP, Hp und Alb zusammen im Referenzbereich liegen ist eine maligne Spirocercose unwahrscheinlich Geeignet für Therapiemonitoring benigner Spirocercose. Keine Unterscheidung zwischen solitären und multiplen Knoten möglich.
Immunbedingte Erkrankungen	IMHA	Grobman et al. 2017; Griebisch et al. 2009; Mitchell et al. 2009; Cerón et al. 2005; Tecles et al. 2005	Serum CRP-Konzentrationen waren deutlich erhöht bei Hunden mit IMHA. Keine Aussage zu Prognose möglich. Langzeit-Therapie-Monitoring möglich. CRP-Konzentrationen fallen ab bei Stabilisierung der Erkrankung. Konzentration am Tag 1: keine Aussage zu überleben, Hospitalisation und Anzahl der Bluttransfusionen möglich. Korrelation mit hämatologischen Markern. CRP-Konzentrationen waren initial niedriger bei Hunden die mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren. Sensitivität und Spezifität von CRP zum Nachweis von Hunden mit schlecht kontrollierter IMHA betrug 88 % und 100 %.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Pemphigus foliaceus	Severo et al. 2017	CRP-Werte signifikant höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und Hunden mit oberflächlicher Pyodermie.
	Steroid responsive Meningitis-Arteriitis (SRMA)	Lowrie et al. 2009a; Lowrie et al. 2009b; Bathen-Noethen et al. 2008	Signifikant höherer CRP-Anstieg bei Hunden mit SRMA im Vergleich zu anderen neurologischen Erkrankungen CRP ist ein nützlicher diagnostischer Marker und kann für das Therapiemonitoring verwendet werden. CRP nützlich zur Vorhersage von Rezidiven.
Endokrino-pathien	Hyperadrenokortizismus (HAC)	Arteaga et al. 2010, Caldin et al. 2009	Keine signifikanten Konzentrationsänderungen bei HAC allein. CRP nicht nützlich für das Therapiemonitoring unter Trilostane. Hunde mit HAC und schweren Entzündungen hatten signifikant höhere CRP-Werte.
	Hypoadrenokortizismus	Nakamura et al. 2008	Kein Einfluss auf CRP.
	Hypothyreose,	Nakamura et al. 2008	Kein Einfluss auf CRP.
	Diabetes mellitus	Nakamura et al. 2008	Kein Einfluss auf CRP.
Neoplasien	Akute und chronisch lymphatische Leukämie	Mischke et al. 2007; Tecles et al. 2005	Signifikanter Anstieg des CRPs. Starke APR insbesondere bei schweren und akuten lymphatischen Neoplasien.
	Lymphom	Alexandrakis et al. 2014; Eckersall und Bell 2010; Merlo et al. 2007; Mischke et al. 2007; Nielsen et al. 2007; Ceron et al. 2005; Tecles et al. 2005	CRP-Konzentration bei betroffenen Tieren erhöht. Keine Vorhersage zu Rezidiv möglich. CRP-Konzentration wird nicht durch Chemotherapie beeinflusst. Signifikant unterschiedliche Konzentration vor und nach Therapie, bei kompletter und partieller Remission sowie stabiler oder progressiver Erkrankung, aber mittels CRP keine sichere Unterscheidung möglich. Kein Unterschied der CRP-Konzentration bei Substage a oder b.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
			Kombination CRP- und Hp-Konzentration hat prognostische Aussagekraft.
	Mammatumoren	Szczubiał et al. 2018; Crossley et al. 2010; Planellas et al. 2009; Tecles et al. 2009; Cerón et al. 2005; Caspi et al. 1987	CRP-Werte bei multifokaler Erkrankung und Komplikationen höher als bei fokalen primären malignen oder benignen Tumoren. CRP-Werte >8 mg/l zu 61 % maligne Tumoren. Signifikanter Anstieg der Konzentration bei Metastasen, Neoplasie >5 cm (Bzw. <3 cm) oder Ulzerationen. Maligne Neoplasien haben signifikant höhere CRP-Konzentrationen als Kontrollgruppe. Dennoch keine Aussage über Malignität möglich. (möglicher prognostischer Marker).
	Mastzelltumor	Chase et al. 2012	CRP signifikant erhöht.
	Multipl. Myelom	Mischke et al. 2007	CRP erhöht insbesondere bei schweren und akuten Verläufen.
	Nasale Neoplasien	Sheahan et al. 2010; Nakamura et al. 2008	Signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
	Sarkome	Chase et al. 2012; Nakamura et al. 2008	CRP signifikant erhöht bei verschiedensten Sarkomen (Bsp. Hämangiosarkom).
	Weitere:	Lisiecka et al. 2019; Nakamura et al. 2008	CRP erhöht bei verschiedenen Tumoren (z.B. Adenokarzinomen, maligner Histiozytose). Teilweise Therapiemonitoring möglich.
Gastro-intestinale Erkrankungen	Akute Pankreatitis (AP)	Gori et al. 2020; Yoon et al. 2020; Ceron et al. 2005; Holm et al. 2004	CRP-Werte initial erhöht, Abfall unter Therapie. 20-fache Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die initiale CRP-Konzentration ist nicht mit dem Überleben korreliert. CRP-Werte nach zwei Tagen unterschieden sich bei überlebenden und sterbenden Hunden signifikant. Serielle Messung wird empfohlen. Höhere Werte bei schweren Formen (nekrotisierende Pankreatitis>interstitielle Pankreatitis). Die Konzentration des CRP ist geeignet zum Therapiemonitoring.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
			CRP/Albumin Verhältnis möglicherweise ein prognostischer Marker für das Überleben.
	IBD	Otoni et al. 2018; Eckersall und Bell 2010; Jergens et al. 2003	Moderater Anstieg des CRPs. Korrelation mit Erkrankungsaktivität, nützlich für Therapiemonitoring.
	Experimentelle Verletzung des gastralen Mukosa	Otabe et al. 2016; Bayramli & Ulutas 2008	CRP-Konzentrationen erhöht am Tag 1 im Zusammenhang mit hämorrhagischen Erosionen. Tag 7 keine CRP-Erhöhung und Großteil der Läsionen verheilt. CRP im Zusammenhang mit Endoskopie hilfreich zur Diagnose und Therapiemonitoring von gastrointestinalen Läsionen.
Sonstige	Aggression	Re et al. 2008	CRP bei aggressiven Hunden erhöht. Möglicherweise spielt eine systemische Entzündung eine Rolle bei der Pathophysiologie der Aggression.
	Akutes Abdomen	Galezowski et al. 2010	Sequentielle CRP-Messungen hilfreich für Therapiemonitoring, Prognose. CRP ist sensitiver als WBC bei Detektion von Gewebeerletzungen.
	Atopische Dermatitis	Favrot et al. 2021	CRP nicht geeignet als Biomarker.
	Bandscheiben-vorfall	Anderson et al. 2015 Foreman et al. 2021	CRP-Konzentration korreliert mit Totalprotein (TP) im Liquor. Konzentration signifikant höher bei hochgradigen Befunden, aber keine Assoziation mit Outcome. Keine Aussage zum Outcome bei Paraplegie.
	Chirurgie	Kanno et al. 2019; Kjelgaard-Hansen et al. 2013; Nevill et al. 2010; Yamamoto et al. 1993; Conner et al. 1988; Caspi et al. 1987	Nach verschiedenen Operationen bei Hunden sanken die CRP-Konzentrationen und spiegelten damit den Rückgang der klinischen Anzeichen wider, während die Leukozytenzahl noch erhöht war. Serielle Messungen sind Einzelmessungen überlegen.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Disko-spondylitis	Nye et al. 2020 Trub et al. 2020	CRP- Konzentration erhöht, Möglicherweise nützlicher bei Diagnosestellung bei Hunden mit Rückenschmerzen als Fieber und Leukozytose. Keine Unterscheidung von Hunden mit fokalen oder multifokalen Läsionen. Keine Unterscheidung von Hunden mit und ohne Rückenmarkskompression. Kein Zusammenhang CRP und positiver bakteriologischer Untersuchung.
	Hepatopathie, Porto-systemischer Shunt (PSS)/ Hepato-enzephalisches Syndrom (HS)	Asakawa et al. 2021; Craig et al. 2016; Gow et al. 2012; Caspi et al. 1987	CRP erhöht bei verschiedenen Lebererkrankungen. Höhere Werte bei Hunden mit Nekrosen der Leber. Hunde mit PSS aber ohne HS haben signifikant niedrigere CRP Konzentration als Hunde mit PSS und HS. Höhere präoperative CRP-Konzentrationen bei Hunden mit Gallenblasenruptur als Hunde ohne Ruptur.
	Herz-insuffizienz	Rubio et al. 2020; Domanjko et al. 2018	CRP-Konzentration sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium im Vergleich zu kompensierten Patienten und gesunden Hunden deutlich erhöht (Hinweis auf systemische Entzündung). Allerdings auch normale CRP-Konzentrationen möglich. CRP sinkt bei erfolgreicher Therapie. Korrelation mit LA/Ao.
	Idiopathische Epilepsie	Segers et al. 2017; Nakamura et al. 2008	Keine signifikante Erhöhung. Hunde mit Cluster-Anfällen ggr. höhere Werte (nicht signifikant).
	Nieren-insuffizienz	Raila et al. 2011	CRP signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Korrelation zwischen CRP und biochemischen Parametern der Nierenfunktion.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Pyometra	Dąbrowski et al. 2015; Enginler et al. 2014; Dąbrowski et al. 2013; Fransson et al. 2004; Dąbrowski et al. 2007; Dąbrowski et al. 2009	CRP geeignet als prognostischer Parameter, Monitoring des Therapieerfolgs und der postoperativen Komplikationen. Signifikant höhere Werte und längere Hospitalisation beim systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) infolge einer Pyometra. CRP höher bei geschlossener Zervix. Höhere Werte bei Pyometra im Vergleich zur Mukometra.
	Rhinitis	Sheahan et al. 2010	Signifikant höhere Werte als bei gesunder Kontrollgruppe
	Sepsis /SIRS	Gommeren et al. 2017; Torrente et al. 2015; Christensen et al. 2014; Eckersall und Bell 2010; Gebhardt et al. 2009	Signifikant höhere CRP-Konzentrationen SIRS oder Sepsis (165±82 mg/l) im Vergleich zu lokalen Entzündungen (108±70 mg/l). Abfall der CRP-Konzentration bei erfolgreicher Therapie. Keine Aussage zu Outcome möglich. Veränderung der CRP-Konzentration in ersten 3 Tagen als prognostischer Marker.
	Stress	Fazio et al. 2015; Cerón et al. 2005	Anstieg des CRPs weitgehend unabhängig von Stressreaktionen. Erhöhung nach Transport von Tieren möglich.
	Zystitis	Seo et al. 2012	Für Therapiemonitoring geeignet.

IMHA, immunhämolytische Anämie; SRMA, Steroid-responsive Meningitis; HAC, Hyperadrenokortizismus; PSS, portosystemischer Shunt; HS, Hepatoenzephalisches Syndrom; IBD, inflammatory bowel disease; AP, akute Pankreatitis; SIRS, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

2.2.3.5 Einsatz bei der IMPA

CRP wird in der Humanmedizin schon seit Jahrzehnten zur Therapiekontrolle bei Rheumapatienten verwendet (Dawes et al. 1986).

Darüber hinaus ist es eines der wichtigsten labordiagnostischen Kriterien der Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR) und der Europäischen Liga gegen Rheuma (EULAR) zur Diagnosestellung der RA des Menschen (Littlejohn und Monrad 2018). Die Höhe der CRP-Konzentrationen ist in der Humanmedizin mit einem Fortschreiten der Gelenkerosion assoziiert (Larsen 1988).

In der Veterinärmedizin gibt es ebenfalls Hinweise, dass CRP ein serologischer Marker für das Ansprechen auf die Therapie bei der IMPA ist (Foster et al. 2014). Eine Studienübersicht zur Messung des CRPs bei der IMPA des Hundes findet sich in Tabelle 3.

In einer Studie mit 38 Hunden konnte gezeigt werden, dass die Plasmakonzentration des CRPs einen nützlichen labordiagnostischen Parameter für das Ansprechen auf die Steroidbehandlung bei Hunden mit IPA-I darstellt. Hunde, bei denen sich die CRP-Konzentration unmittelbar nach Therapiebeginn normalisierte, zeigten einen deutlich besseren Krankheitsverlauf (Ohno et al. 2006).

In einer weiteren Studie wurden die CRP- und IL-6-Konzentrationen untersucht. Sowohl CRP als auch IL-6 waren bei erkrankten Hunden signifikant höher als bei der gesunden Kontrollgruppe. Weiterhin waren die CRP-Konzentrationen signifikant niedriger in Woche 2 und 4 als die Initialwerte. Die Ergebnisse aus dem „Canine brief pain inventory score“ (CBPI), die Zellzahl der Synovia und die Mobilität der Patienten korrelierten positiv mit der Höhe des CRP (Foster et al. 2014).

Bei Nova-Scotia-Duck-Tolling-Retrievern kommt die immunbedingte rheumatische Erkrankung (IMDR) als Sonderform der PA vor. Sie manifestiert sich als nicht-erosive PA mit Symptomen wie Steifheit, Gelenks- und Muskelschmerzen, teilweise Fieber und Dermatitis (Hansson-Hamelin et al. 2009). Im Serum der Hunde sind bei ca. 50% bis 70% ANA nachweisbar (Hansson-Hamelin et al. 2009; Ehrensperger 2018). Hunde mit positiven ANA wiesen in einer Studie zur IMDR höhere CRP-Konzentrationen als gesunde Kontrolltiere auf. Allerdings lag der mediane CRP-Wert nur bei 9,9 mg/l und damit weit unter der Grenze für systemische Entzündungen (>20 mg/l) und damit den Werten für eine IMPA in dieser Studie (Bremer et al. 2017).

In einer früheren Studie zur cRA konnte mittels CRP zwischen aktiver und inaktiver Form unterschieden werden (Caspi et al. 1987).

Untersuchungen zu seriellen CRP-Messungen während der immunsuppressiven und antibiotischen Therapie bei einem Hund mit IPA-II (*A. phagocytophilum* -Infektion) zeigten,

dass CRP als objektiver Marker für die entzündliche Aktivität der IPA-II nützlich ist (Kjelgaard-Hansen et al. 2006).

Im Vergleich zur Leukozytenzahl wird das CRP nicht durch den Einsatz von Glukokortikoiden beeinflusst (Yamamoto et al. 1994). Auch NSAIDs haben keinen signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration (Kum et al. 2013).

Grobman et al. (2017) konnten eine hohe Spezifität, aber geringe Sensitivität des CRPs für den Nachweis einer schlecht kontrollierten IMPA nachweisen. Fast $\frac{1}{4}$ der Patienten wiesen normale CRP-Konzentrationen trotz schlecht kontrollierter Erkrankung auf, wobei 11/15 Hunde bereits mit Glukokortikoiden vorbehandelt waren. Daraus resultierend sehen die Autoren die CRP-Messung im Verlauf der Erkrankung nicht als Ersatz für eine serielle Synoviazytologie.

Die Unterscheidung von chronisch degenerativen nicht-entzündlichen Erkrankungen wie der Osteoarthritis (CRP 0,73 mg/l; <0,5-2,45mg/l) und septischen und immunbedingten Arthritiden (CRP 107 mg/l; 43-145 mg/l) ist mittels CRP möglich. Eine Unterscheidung zwischen septischer und immunbedingter Arthritis jedoch nicht (Hillström et al. 2016).

Die bisher veröffentlichten Studien verfügen zum Teil über geringe Fallzahlen und empfehlen weitere Verlaufsstudien, um Therapie, Rezidive und Prognose besser beurteilen zu können (Hillström et al. 2016; Foster et al. 2014; Kjelgaard-Hansen et al. 2006; Ohno et al. 2006).

Tabelle 3: Studienübersicht zum CRP bei der IMPA des Hundes

Studie	Form	Fallzahlen	CRP
Ohno et al. 2006	IPA-I	38 Hunde	13,9±6,1 mg/dl initial (Ref. <1 mg/dl) Initial erhöht bei 100 % der Hunde
Kjelgaard-Hansen et al. 2006	IPA-II	Fallbericht	65 mg/l initial (Ref. 0-18 mg/l)
Foster et al. 2014	IPA-I	9 Hunde	Median 91,1 µg/ml 76,7-195,0 µg/ml initial (Ref. <6,3 µg/ml) Initial erhöht bei 100 % der Hunde
Bremer et al. 2017	IMDR	18 Hunde	Median 9,9 mg/l 2,7-25,4 µg/ml (Ref. <10 mg/l) Unterscheidung zwischen Hunden mit positivem, negativem ANA und gesunder Kontrollgruppe
Grobman et al. 2017	IPA-I	15 Hunde	1,90±7,0 mg/ml (Ref. <3,9 mg/l) Keine Unterscheidung zwischen gut und schlecht kontrollierter Erkrankung möglich

CRP, C-reaktives Protein; IPA, immunbedingte Polyarthrit; IMDR, immunbedingte rheumatische Erkrankung; Ref, Referenzwert.

2.2.4 Albumin

2.2.4.1 *Struktur und Synthese*

Alb ist das im Blut am häufigsten vorkommende Protein und macht 35–50 % des Totalproteins im Plasma gesunder Hunde aus (Cerón et al. 2005). Es hat ein Gesamtmolekulargewicht von 66 kDA. Serumalbumine sind herzförmig und umfassen 3 helikale Domänen (I, II, III). Jede Domäne besteht aus 2 Subdomänen A und B (Ketrat et al. 2020).

Es wurden zwei Hauptwirkstoffbindungsstellen identifiziert, die als Sudlow-Stellen I und II bezeichnet werden (Sudlow et al. 1975). Das kanine Alb umfasst 584 Aminosäuren und teilt sich 79,8 % der Sequenzhomologie mit humanen Alb (Yamada et al. 2016).

Die Synthese des Albs erfolgt in der Leber und wird hauptsächlich durch den onkotischen Druck reguliert. Von Beginn der Synthese bis zum Verlassen der Hepatozyten dauert es ca. 20 Minuten. Weiterhin kann die Synthese durch Hormone wie Insulin, Thyroxin und Cortisol beeinflusst werden (Cerón et al. 2005; Kushner und Rzewnicki 1994; Rothschild et al. 1988). Eine übermäßige Sekretion ist beim Tier nicht bekannt. Hohe Werte weisen meist auf eine Dehydratation hin (Cerón et al. 2005; Kushner und Rzewnicki 1994).

2.2.4.2 *Funktion*

Alb ist für etwa 75 % des onkotischen Drucks des Plasmas verantwortlich. Es reguliert die Wasserverteilung zwischen Intra- und Extravasalraum und erhält das Blutvolumen aufrecht. Alb stellt die Hauptnährquelle des Körpers für Aminosäuren dar (Eckersall 2008; Cerón et al. 2005).

Des Weiteren ist es eines der wichtigsten Transportproteine für Substanzen mit geringer Wasserlöslichkeit und nicht-polarer Struktur (z. B. freie Fettsäuren, Gallensäuren, Bilirubin), Elektrolyte (Kalzium), Spurenelemente (Kupfer, Zink u. a.), Hormone (Kortisol, Aldosteron u. a.), Medikamente (Penicilline, Sulfonamide u. a.) und körpereigenen Abbauprodukte (z. B. Hämatin mit Bildung von Methämalbumin) (Gressner und Arndt 2019).

Alb wirkt durch das Fangen von reaktivem Sauerstoff und Peroxynitrit-Radikalen als Antioxidans und erhält die endotheliale Integrität aufrecht. Zusätzlich weist es eine Pufferfunktion auf (Ketrat et al. 2020; Cerón et al. 2005;).

Alb repräsentiert das wichtigste negative APP des Hundes (Eckersall 2008; Cerón et al. 2005).

2.2.4.3 *Messung und Referenzbereich*

Die Alb-Konzentration kann mittels elektrophoretischer, farbstoffbindender und immunologischer Methoden gemessen werden (Kaneko et al. 1997). Immunnephelometrische Techniken sind optimal, stehen jedoch aufgrund des Fehlens speziesspezifischer Reagenzien im Allgemeinen für Hunde nicht zur Verfügung. Die Serum-Gesamtproteinelektrophorese, der

traditionelle „Goldstandard“, ist langsam, technisch aufwändig und wird von zahlreichen Variablen beeinflusst. Somit wird er selten in der Veterinärmedizin genutzt (Stokol et al. 2001). Der Referenzbereich bei der Elektrophorese liegt bei $3,23 \pm 0,29$ g/dl (Abate et al. 2000).

Die routinemäßige Messung der Alb-Konzentration erfolgt mittels Farbreaktion mit Bromkresolgrün. Alb bildet mit dem Bromkresolgrün einen Farbkomplex, der fotometrisch bestimmt werden kann. Die Reaktion ist mitunter sehr unspezifisch. Ist die Alb-Konzentration zugunsten einer Hyperglobulinämie verschoben, lagert sich der Farbstoff auch an die Globuline, vorzugsweise an APP an. So können falsch hohe Konzentrationen gemessen werden. Der Referenzbereich für die Bromkresolgrün-Messung variiert je nach Labor (28-36 g/l) (Kraft und Dürr 2014).

2.2.4.4 Konzentrationsverlauf während der Entzündung

Es handelt sich bei Alb um das wichtigste negative APP, welches seine Konzentration unter dem Einfluss von IL-1, IL-6 und TNF-alpha verringert (Cerón et al. 2005; Murata et al. 2004). Eine Konzentrationsreduktion geschieht zu Gunsten der positiven APP und macht sich vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bemerkbar (Eckersall 2008).

Higgins et al. (2003) konnte jedoch zeigen, dass auch nach intravenöser Gabe von Lipopolysacchariden eine verminderte Transkription von Präalbumin nach 24 h erfolgte, was mit einem 15 %igen Serumabfall der Alb-Konzentration einherging.

Die HWZ des Alb beim Hund liegt bei 8,2 Tagen (Eckersall & Bell 2010; Cerón et al. 2005; Stokol et al. 2001).

Eine Hypoalbuminämie kann eine Reaktion auf eine systemische Erkrankung, einschließlich Entzündungen, aber auch Leberversagen sein und auf Proteinverlustnephropathie und Gastroenteropathien hinweisen (Kaneko et al. 1997). Alb repräsentiert dabei den selektiven Verlust oder eine Abnahme der Synthese in der Leber (Cray 2012).

In der Humanmedizin wird ein Zusammenhang zwischen der Alb-Konzentration und der Ernährung vermutet (Schlossmacher et al. 2002). Jedoch scheint die APR einen deutlich größeren Einfluss auf die Alb-Konzentration zu haben (Fuhrman et al. 2004).

Zur IMPA des Hundes liegen nach Wissen der Autorin bisher keine Studien zu Verläufen während der Entzündung vor. Weitere Erkrankungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Alb bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes.

	Erkrankung	Referenz	Besonderheiten
Infektions- erkrankungen	Anaplasmosen	Pantchev 2010	Albumin bei Patienten mit Anaplasmosen erniedrigt.
	Babesiose	Escribano et al. 2017; Lobetti et al. 2000;	Albumin erniedrigt bei Tieren mit milden und schweren Verläufen einer Babesiose.
	Dirofilariose	Carretón et al. 2017; Méndez et al. 2015; Méndez et al. 2014	Signifikant erniedrigt bei betroffenen Hunden. Progressiver, aber nicht signifikanter Anstieg unter Therapie.
	Ehrlichiose	Mylonakis et al. 2011; Watanabe et al. 2006	Albumin verringert bei erkrankten Hunden. Keine signifikanten Unterschiede zwischen schweren und leichten Verläufen.
	Leishmaniose	Martinez-Subiela et al. 2002	Therapiemonitoring am besten mittels CRP/Ceruloplasmin/Alb Index möglich.
	Leptospirose	Buser et al. 2019; Mastrorilli et al. 2007	Serum-Alb signifikant niedriger bei Tieren, die nicht überlebten. Alb korreliert negativ mit dem Verlauf von CRP.
	Parvovirose	Schoeman et al. 2013; Kocaturk et al. 2010	Alb signifikant niedriger als bei gesunder Kontrollgruppe. Niedriges Albumin ist assoziiert mit längerer Hospitalisation.
	Spirocercose	Nivy et al. 2014; Mylonakis et al. 2012	Alb bei 58 % der Hunde erniedrigt. Keine Unterscheidung zwischen solitären und multiplen Knoten möglich. Wenn Alb, Hp und CRP gemeinsam im Referenzbereich liegen, ist eine maligne Spirocercose unwahrscheinlich.
Immunbedingte Erkrankungen	IMHA	Mitchell et al. 2009	Alb-Konzentration bei Tieren mit IMHA erniedrigt. Anstieg nach Stabilisation der Erkrankung. Konzentration am Tag 1: Keine Aussage zum Überleben, Hospitalisation und Anzahl der Bluttransfusionen möglich. Korrelation mit hämatologischen Markern.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheiten
	SRMA	Bathen-Noethen et al. 2008	Signifikante Abnahme der Alb-Konzentration.
Endokrinopathien	HAC	Caldin et al. 2009	Hunde mit HAC und schweren Entzündungen hatten signifikant niedrigere Alb-Werte. Keine signifikanten Veränderungen des Albs bei HAC allein.
Neoplasien	Mammatumore	Tecles et al. 2009	Alb-Konzentration war signifikant erniedrigt bei Hunden mit Begleiterkrankungen und Metastasen.
Gastrointestinale Erkrankungen	AP	Gori et al. 2020; Yoon et al. 2020	CRP/Alb Verhältnis möglicherweise ein prognostischer Marker für das Überleben. Alb ist signifikant erniedrigt.
Sonstige	Hepatopathie	Sevelius und Andersson 1995	Deutliche Abnahme der Konzentration bei Leberzirrhose.
	SIRS/Sepsis	Torrente et al. 2015	Alb niedriger bei SIRS als bei fokalen Entzündungen. Alb allein keine prognostische Aussagekraft.

IMHA, immunhämolytische Anämie; SRMA, Steroid-responsive Meningitis; HAC, Hyperadrenokortizismus; AP, akute Pankreatitis; SIRS, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

2.2.4.5 Einsatz bei der IMPA

Eine Hypoalbuminämie wird häufig bei der IPA-I beschrieben. In vorrangegangenen Studien zeigten 17-22 % der Hunde erniedrigte Alb-Konzentrationen am Tag der Erstvorstellung (Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004). Nach Wissen der Autorin liegen bisher keine Studien zu Alb-Verläufen während der Entzündung vor.

2.2.5 Haptoglobin

2.2.5.1 Struktur und Synthese

Bei Hp handelt sich um ein α -Globulin mit einem Molekulargewicht von 81 kD. Es ist ein Glykoprotein, welches aus 2α und 2β Untereinheiten besteht. Die Untereinheiten sind als Tetramer angeordnet (Murata et al. 2004; Dobryszczycka et al. 1969). Die zwei leichten Ketten weisen jeweils 83 und die schweren 245 Aminosäuren auf. Hp hat 3 mögliche Oligosaccharid-Bindungssequenzen, eine in der leichten und zwei in der schweren Kette. Alle von ihnen sind glykosyliert (Kumazaki et al. 1992).

Der Mensch besitzt 3 Subtypen des Hps (Hp 1-1, Hp 2-1, und Hp 2-2). Der Hund hingegen nur einen, dieser ähnelt in Bezug auf Aminosäuregehalt, Molekulargewicht, Elektrophoreseeigenschaften und der Existenz von α - und β -Untereinheiten in einer Tetraketten-Anordnung dem Hp 1-1 des Menschen (Cerón et al. 2005; Shim et al. 1971).

Das Glykosylierungsmuster von Hp kann bei Hunden mit verschiedenen entzündlichen, autoimmunen und neoplastischen Erkrankungen variieren (Andersson und Sevelius 2001; Andersson et al. 1998).

Die Synthese des Hps findet hauptsächlich in der Leber statt und wird durch IL-6 Zytokine initiiert sowie durch Glukokortikoide verstärkt (Wang et al. 2001; Kim und Baumann 1997; Alper et al. 1965).

Mögliche extrahepatische Syntheseorte stellen Lungengewebe, Mamma, Magen-Darm-Trakt, Fettgewebe, Milz und Nieren dar (Eckersall 2008; Cerón et al. 2005; Dobryszczycka 1997).

2.2.5.2 Funktion

Hp schützt den Organismus durch eine Vielzahl von Mechanismen während der Immunantwort (Murata et al. 2004). Viele pathologische Zustände, wie Hämolyse und Blutung, sind mit der Freisetzung von großen Mengen Hämoglobin (Hb) aus zerstörten Erythrozyten verbunden. Nach Oxidation und anschließender Dissoziation von Methämoglobin katalysiert die Häm-Einheit von zellfreiem Hb die Bildung reaktiver Sauerstoffprodukte (ROS), was zu oxidativem Stress, Induktion von Entzündungsreaktionen und Gewebeverletzung führt (Wagener et al. 2001).

Die Hauptaufgabe des Hps besteht in der Bindung von freiem Hb. Dieser Komplex wird von Makrophagen mittels CD163 Rezeptor registriert und phagozytiert (Murata et al. 2004; Schaer et al. 2002). Die Hb-Hp-Komplexe werden anschließend durch das retikuloendotheliale System (RES) in der Leber metabolisiert (Dobryszczycka 1997).

Des Weiteren wirkt Hp durch die Bindung des Hbs und der damit reduzierten Verfügbarkeit des freien Eisens bakteriostatisch (Murata et al. 2004; Eaton et al. 1982).

Eine Vielzahl von immunmodulatorischen Effekten kann ebenfalls auf die Wirkung von Hp zurückgeführt werden. Die Immunmodulation wird zum Teil durch die Bindung an die CD11b/CD18- Rezeptoren von Effektorzellen vermittelt (Ghmati et al. 1996).

Hohe Hp-Konzentrationen haben weiterhin eine inhibitorische Wirkung auf die Chemotaxis, die Phagozytose, „respiratory“ burst und die bakterizide Aktivität der Granulozyten, sodass langandauernde entzündliche Prozesse den Wirt nicht zu stark schädigen können (Murata et al. 2004; Rossbacher et al. 1999).

In der Humanmedizin konnte nachgewiesen werden, dass Hp die Mastzellproliferation inhibiert (Ghmati et al. 2002) und die spontane Reifung der Langerhans-Zellen verhindert (Xie et al. 2000).

Hp interagiert mit aktivierten als auch inaktivierten CD4 und CD8 T-Zellen. Diese spezifische Bindung führt zu einer starken Unterdrückung der T-Zell-Proliferation. Darüber hinaus zeigt Hp eine starke in vitro Inhibition auf die Th2-Zytokinfreisetzung. Hp fördert die Th1-Aktivierung gegenüber der Th2-Aktivierung und spielt somit eine modulierende Rolle für das Th1/Th2-Gleichgewicht (Arredouani et al. 2003).

Hp besitzt im Mausmodell die Fähigkeit, Lipopolysaccharid (LPS)-Effekte selektiv zu antagonisieren, indem es die Produktion von TNF-alpha, IL-10 und IL-12 der Monozyten unterdrückt, während es die Produktion von IL-6, IL-8 und IL-1 nicht hemmt. Der Anstieg des Hp-spiegels während einer APR kann somit einen Rückkopplungseffekt erzeugen, der die Stärke der Zytokinfreisetzung dämpft und vor endotoxininduzierten Effekten schützt (Arredouani et al. 2005).

2.2.5.3 Messung und Referenzbereich

Assays zur Messung der Serum-Hp-Konzentration können in 2 Hauptgruppen unterteilt werden: a) spektrophotometrische Assays und b) Immunoassays (Cerón et al. 2005). Zur Bestimmung des Hps werden oftmals Messmethoden verwendet, welche biochemische anstelle von immunologischen Aktivitäten nutzen. Vorteile bei der Messung mit biochemischen Methoden sind, dass keine Speziespezifität besteht und automatisierte Messungen vorgenommen werden können (Cerón et al. 2005).

Verschiedene spektrophotometrische manuelle Assays basieren auf der Fähigkeit des Hps, Hb zu binden und Hp-Hb-Komplexe zu bilden, welche die Extinktionseigenschaften von Hb im

Verhältnis zur Konzentration von Hp in einer Serumprobe verändern. Das an Hp gebundene Hb weist eine konstante Peroxidaseaktivität bei saurem PH auf. Die Peroxidaseaktivität ist direkt proportional zur Menge des Hp in der Probe und kann photometrisch detektiert und quantifiziert werden (Cerón et al. 2005; Eckersall et al. 1999).

Nephelometrische Immunoassays, in welchen die Präzipitation der Antikörper-Antigen-Komplexe gemessen wird, wurden ebenfalls für den Hund validiert (Andersson und Sevelius 2001).

Die Serum-Hp-Konzentration bei gesunden Hunden liegt bei 0-3 g/l (Eckersall et al. 1999) bzw. 0,3-1,8 g/l (Martinez-Subiela et al. 2004).

2.2.5.4 Konzentrationsverlauf während der Entzündung

Beim Hund gehört Hp zu den „moderate“ APP. Es steigt um das 2-3fache bei Entzündungen, Infektionen oder Trauma an (Eckersall und Bell 2010). Bei gesunden Hunden kommt Hp nur in niedrigen Konzentrationen vor. Die höchste Konzentration wird 5 Tage nach einem chirurgischen Eingriff oder Trauma erreicht (Cerón et al. 2005; Conner et al. 1988). Die HWZ beträgt 2 bis 4 Tage (Cerón et al. 2005).

Der Grad der Hämolyse während eines Gewebeverletzungsprozesses hat keinen Einfluss auf die Hp-Konzentration während einer Entzündung (Wang et al. 2001). Werte über 10 g/l sind beweisend für eine sehr starke APR (Eckersall et al. 1999).

In der Humanmedizin wurde bei Patienten mit reduzierter Leberfunktion eine Hypohaptoglobinämie beobachtet, was auf eine reduzierte Synthesekapazität zurückgeführt wurde (Petersen et al. 2004). Auch für den Hund ist dies beschrieben (Crawford et al. 2013). Weitere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit Hp untersucht wurden, sind in Tabelle 5. aufgelistet.

Des Weiteren induzieren Kortikosteroide die Expression von kaninem Hp. Die Therapie mit Prednisolon führt zu einem starken Anstieg der Hp-Konzentration, dies erfolgt unabhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung. Die Hp-Induktion durch Glukokortikoide kann als therapeutische Antwort und Teil der antiinflammatorischen Wirkung der Steroide interpretiert werden. Die Höhe des Anstiegs ist identisch mit dem während entzündlicher Reaktionen. Insofern sind Informationen über eine vorangegangene Glukokortikoidtherapie essentiell bei der Interpretation von Hp-Werten (Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005; Martinez-Subiela et al. 2004; Harvey und West 1987).

Tabelle 5: Hp bei verschiedenen Erkrankungen des Hundes.

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
Infektions- erkrankungen	Aspergillose	Sheahan et al. 2010	Höhere Hp-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Signifikant unterschiedliche Expression von Hp zwischen Hunden der Gruppe mit Aspergillose und chronischer Rhinitis.
	Babesiose	Escribano et al. 2017; Ulutas et al. 2005	Hp-Konzentration zeigt signifikanten Abfall unter Therapie. Die Konzentration von Hp ist signifikant niedriger bei komplizierten Fällen als bei unkomplizierten.
	Dirofilariose	Carretón et al. 2017; Méndez et al. 2015; Méndez et al. 2014	Hp Abfall unter Therapie mit Doxycyclin, Anstieg nach Melarsomin-Injektion. Stärkerer Anstieg bei Hunden mit hoher Parasitenbelastung, niedriger bei Hunden mit Mikrofilarien. Zur Überwachung bezüglich Komplikationen und Erfolg nach adultizider Therapie geeignet.
	Ehrlichiose	Mylonakis et al. 2011	Hp signifikant erhöht bei Hunden mit Myelosuppression. Nützlicher Indikator für die klinische Phase der Ehrlichiose. Keine Assoziation mit Outcome.
	Leishmaniose	Martínez-Subiela et al. 2011	Hp bei experimentell infizierten Hunden erhöht (5-fach). Während der gesamten Infektionsperiode blieb Hp erhöht und fiel unter Therapie signifikant ab. Konzentration des Hps war noch vor dem Anstieg von IgM und vor dem Auftreten klinischer Anzeichen erhöht.
	Leptospirose	Mastrorilli et al. 2007	Erhöht bei Hunden mit Symptomen. Hp allein zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden Hunden. CRP/Hp-Quotient hat prognostische Aussagekraft.
	Neosporose	Ferreira et al. 2021	Seropositive Hunde mit neuromuskulären Symptomen weisen höhere Hp-Konzentrationen als seronegative Hunde auf.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Parvovirose	Kocaturk et al. 2015; Kocaturk et al. 2010	Erhöht bei Hunden mit Parvovirose, keine prognostische Aussagekraft.
	Trypanosomiasis	Cerón et al. 2005; Ndung'u et al. 1991	Erhöht bei infizierten Tieren. Allmähliche Abnahme bei kurativer, keine Abnahme bei subkurativer Behandlung.
	Staupe	Romiszewski et al. 2018	Einsatz von Hp als Biomarker zur Einschätzung des Gesundheitszustandes vor Staupe-Impfung (Erhöhung der Wirksamkeit der Impfung).
	Spirocercose	Nivy et al. 2014; Mylonakis et al. 2012	Hp am häufigsten bei erkrankten Hunden erhöht (95 %). Möglicher diagnostischer Marker. Keine Unterscheidung zwischen solitären und multiplen Knoten möglich. Wenn CRP, Hp und Alb zusammen im Referenzbereich liegen ist eine maligne Spirocercose unwahrscheinlich.
Immunbedingte Erkrankungen	IMHA	Grobman et al. 2017; Tecles et al. 2005; Petersen et al. 2004; McGrotty et al. 2003;	Hp Konzentrationen signifikant erhöht, Abfall unter Therapie bei Hunden mit gutem Verlauf. Nur moderater Anstieg der Konzentrationen vor Steroidbehandlung. Grobmann: Keine Unterscheidung von gut und schlecht eingestellten Hunden möglich. Hämolytische Anämien führen oftmals zu niedrigen Hp-Konzentrationen, da das aus den Erythrozyten freigesetzte Hb an Hp bindet und dieses sättigt.
	SRMA	Lowrie et al. 2009a; Lowrie et al. 2009b	Hp ist initial erhöht und steigt im Verlauf der Therapie weiter an.
Endokrino- pathien	HAC	Arteaga et al. 2010; Caldin et al. 2009; McGrotty et al. 2005; McGrotty et al. 2003	Hp bei Hunden mit HAC signifikant erhöht. Teilweise weisen Hunde mit HAC Werte im Referenzbereich auf (9/33 Hunden). Moderater Abfall der Konzentration unter Therapie. Bringt keinen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu ACTH-Stimulations-Test.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
	Diabetes mellitus	McGrotty et al. 2003	Moderate Erhöhung bei Hunden mit Diabetes mellitus ohne Ketoazidose. Starke Erhöhung (>10 g/l) bei Hunden mit Ketoazidose.
Neoplasien	Akute und chronisch lymphatische Leukämie	Mischke et al. 2007; Tecles et al. 2005	Signifikanter Anstieg des Hps. Starke APR bei schweren und akuten lymphatischen Neoplasien.
	Lymphom	Atherton et al. 2013; Mischke et al. 2007; Tecles et al. 2005	Signifikanter Anstieg des Hps. Starke APR bei schweren und akuten lymphatischen Neoplasien. Kombination CRP- bzw. Hp-Konzentration hat prognostische Aussagekraft.
	Mamma-tumoren	Planellas et al. 2009; Tecles et al. 2009	Hp signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Keine Aussage zu Malignität möglich. Erhöht bei Hunden mit Metastasen.
	Nasale Tumoren	Sheahan et al. 2010	Signifikant erhöht im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.
	Sarkome	Chase et al. 2012	Hp ist signifikant erhöht.
	Weitere Neoplasien	Lisiecka et al. 2019; McGrotty et al. 2003	Weite Hp-Spanne bei den verschiedenen Neoplasien. Therapiemonitoring teilweise möglich.
Gastrointestinale Erkrankungen	IBD	Cerón et al. 2005	Kein Anstieg von Hp.
	AP	Yoon et al. 2020	2-fache Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Hp korrelierte mit CRP.
	Experimentelle Verletzungen der Mukosa	Bayramli & Ulutas 2008	Die höchsten Hp-Konzentrationen traten am Tag 4 auf. Zu diesem Zeitpunkt wurden endoskopisch keine hämorrhagischen Läsionen beobachtet. Bei Rückgang der Läsionen an Tag 7 Hp weiterhin erhöht.

Literatur

	Erkrankung	Referenz	Besonderheit
Sonstige	Bandscheiben- vorfall	Anderson et al. 2015	Hp-Konzentration aus Liquor 4h nach Vorfall signifikant höher als bei gesunder Kontrollgruppe. Hp korreliert mit TP im Liquor. Hp signifikant höher bei hochgradigen Befunden, aber keine Assoziation mit Outcome.
	Chirurgie	Conner et al. 1988	Hp-Peak nach 3-5 Tagen.
	Hepatopathie/ PSS	Crawford et al. 2014; Sevelius und Andersson 1995	Hp bei PSS und Hepatopathie nicht signifikant erhöht. Die Leberfunktion sollte bei der Interpretation der Hp-Konzentrationen berücksichtigt werden. Deutliche Abnahme bei Leberzirrhose.
	Pyometra	Dąbrowski et al. 2013; Dąbrowski et al. 2009	Monitoring postoperative Phase mittels Hp möglich. Hp höher bei geschlossener Zervix.

IMHA, immunhämolytische Anämie; SRMA, Steroid-responsive Meningitis; HAC, Hyperadrenokortizismus; PSS, portosystemischer Shunt; HS, Hepatoenzephalisches Syndrom; IBD, inflammatory bowel disease; AP, akute Pankreatitis; SIRS, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom

2.2.5.5 Einsatz bei der IMPA

Studien zu Hp-Konzentrationen bei der IMPA des Hundes sind selten und umfassen meist nur geringe Patientenzahlen.

In einer Studie zu immunbedingten Erkrankungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Serum-Hp-Konzentrationen bei Hunden mit IMHA, IMTP und IMPA sowie zwischen gut und schlecht kontrollierten Erkrankungen nachgewiesen werden (Grobman et al. 2017). Die Hp-Konzentration blieb meist erhöht unter Therapie, was auch auf die Glukokortikoidtherapie zurückzuführen war. Angesichts der Verbreitung von Glukokortikoiden bei der Behandlung von immunmedierten Erkrankungen ist der klinische Nutzen von Hp bei Patienten mit IMPA erheblich eingeschränkt (Grobman et al. 2017).

McGrotty et al. konnten bei Hunden mit IMPA vor Beginn der Steroidtherapie keinen oder nur einen moderaten Anstieg der Hp-Konzentration nachweisen. Auch hier stiegen die Konzentrationen erst unter Glukokortikoidtherapie an (McGrotty et al. 2003).

Eine Studienübersicht zur Messung des CRPs bei der IMPA des Hundes findet sich in Tabelle 6.

In der Humanmedizin gibt es ebenfalls Untersuchungen zur Nutzung von Hp bei der IMPA. So wurden 1,6-fach erhöhte Hp-Konzentrationen bei Patienten mit RA im Serum gemessen (Sarooha et al. 2011). Die Höhe des Hps korreliert mit der Krankheitsaktivität der RA und kann beispielsweise zum Monitoring bei der Methotrexat-Therapie verwendet werden (Tan et al. 2014). Des Weiteren konnten Veränderungen des Glykosylierungsmusters von Hp bei der RA festgestellt werden. So ist ein bestimmtes Monosaccharidmuster von Hp spezifisch mit der RA assoziiert (Sarooha 2011). Auch eine lokale Expression von Hp im Gelenk konnte bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) nachgewiesen werden (Rosenkranz et al. 2010).

Tabelle 6: Studienübersicht zum Hp bei der IMPA des Hundes

Studie	Form	Fallzahlen	Hp
McGrotty et al. 2003	IMPA	7 Hunde	Median 3,32 g/l; 0,22-6,95 g/l (Ref. <3,0 g/l)
Grobman et al. 2017	IPA-I	15 Hunde	649,4±216,4 mg/ml (Ref. 30- 250 mg/l)

Hp, Haptoglobin; IPA-I, immunbedingte Polyarthritits Typ 1; IMPA immunbedingte Polyarthritits; Ref., Referenzintervall

2.3 Weitere Biomarker bei der IMPA

Bei der IMPA kommen, insbesondere in der Humanmedizin, eine Vielzahl von Biomarkern zum Einsatz (Atzeni 2017).

So sind beispielsweise der Nachweis von Autoantikörpern gegen IgG und Antikörper gegen das anticitrullinierte Protein Teil der diagnostischen Kriterien der European League against Rheumatism (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) bei der RA des Menschen (Kay und Upchurch 2012).

Hohe **Rheumafaktor (RF)-Titer** korrelieren beim Menschen mit dem Risiko, eine RA zu entwickeln. Allerdings reichen diese nicht zur Diagnosestellung allein aus. So haben 15 % der gesunden Population ggr. RF-Titer, welche im Alter ansteigen (Wolfe et al. 1991). Auch Hunde mit cRA weisen erhöhte RF-Titer im Serum und Synovia im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Allerdings gehen auch andere Arthritiden und Erkrankungen mit erhöhten Titern einher (Carter et al. 1989). Zu einer Erhöhung kommt es beispielsweise bei Infektionserkrankungen wie der Leishmaniose oder Dirofilariose (Bennett und Kirkham 1987; Chabanne et al. 1993). Auch Bohnhorst et al. (2002) wiesen RF bei 2 von 13 Hunden mit Fieber und Muskelschmerz nach. Eine cRA oder andere immunbedingte Arthritiden konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Die beschriebenen Konzentrationen der RF in der Veterinärmedizin sind deutlich niedriger als in der Humanmedizin und eignen sich aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität und Spezifität nicht zur Diagnosestellung und dem Monitoring der cRA des Hundes (Lübke 2002; Chabanne et al. 1993).

Anticitrullinierte Proteine (ACPA) gelten als hochspezifische und prognostische Marker der RA des Menschen (WU et al. 2020; Aletaha et al. 2010). Sie entwickeln sich teilweise Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome (WU et al. 2020). In der Humanmedizin werden RA-Patienten in ACPA-positive und ACPA-negative Patienten eingeteilt. Beide Gruppen weisen ähnliche Merkmale in den frühen Stadien der Krankheit auf. Im Laufe der Zeit werden bei ACPA-positiven Menschen jedoch stärkere Knochenerosionen und schwerere Krankheitsverläufe festgestellt (Atzeni et al. 2017). Für den Hund gibt es diesbezüglich noch keine Daten.

Die **Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)** ist ein weiterer Biomarker in der Humanmedizin, der neben dem CRP zur Verlaufskontrolle der IMPA in Bezug auf die Krankheitsaktivität verwendet wird. Obwohl die BSG die APR widerspiegelt, wird sie zusätzlich von anderen Faktoren beeinflusst. Die Größe, Form und Anzahl von Erythrozyten kann die BSG stark verändern. Sie ist am stärksten von Fibrinogen abhängig, aber auch Alb- und Globulinspiegel können diese beeinflussen (Otterness 1994). Beim Hund kann die BSG beispielsweise zum Monitoring bei der Osteoarthritis (OA) eingesetzt werden (Ajadi et al. 2018).

Des Weiteren brachten prädikative Biomarker in der Humanmedizin wichtige therapeutische Fortschritte. So konnten gezielt **Mediatoren des Entzündungsprozesses, wie TNF-alpha, IL-1, IL-6, B-Lymphozyten-Antigen (CD20)**, therapeutisch beeinflusst werden (Atzeni 2017). Eine Erhöhung von IL-2, IL-6, IL-15 und TNF-alpha konnte bereits 3 Jahre vor Auftreten einer RA nachgewiesen werden. TNF-alpha war dabei signifikant mit einem erhöhten Risiko, eine RA zu entwickeln, assoziiert (Sokolove et al. 2012; Jörgens et al. 2008). Hohe Initialwerte korrelierten hierbei mit dem Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie (Takeuchi et al. 2018).

IL-6 ist mit einer voranschreitenden Knochenerosion beim Menschen korreliert, sodass Patienten mit hohen Konzentrationen eine intensivere Therapie benötigen (Guo et al. 2019). Im veterinärmedizinischen Bereich untersuchten Foster et al. IL-6 und IL-8 bei Hunden mit IMPA im Serum. IL-6 war bei Hunden mit IMPA signifikant erhöht, während IL-8 keine Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe aufwies (Foster 2014).

Auch die Expression des Toll-like-Rezeptors 2, TNF-alpha, IL-6 und IL-12-mRNA, ist in der Synovia bei Hunden mit IMPA und septischer Arthritis erhöht (Riggio et al. 2014).

Untersuchungen zu **Matrix-Metalloproteinasen (MMPs)** beim Hund konnten zeigen, dass insbesondere das Aktivitätsniveau von MMP-2 und MMP-9 bei Hunden mit IMPA in der Synovialflüssigkeit erhöht ist (Murakami et al. 2016). Auch MMP-3 kann ein sensitiver Marker für eine lokale Entzündung bei der Arthritis des Hundes sein (Hegemann et al. 2002). Beim Menschen korreliert die Höhe von MMP-1 und -3 signifikant mit der radiologischen Progression. Eine schnelle Abnahme der Konzentration kann auf eine Remission hinweisen und hohe Initialwerte sind mit dem klinischen Ansprechen auf Infliximab assoziiert (Rinaudo-Gaujous et al. 2019).

Neopterin, ein Marker für die Aktivität der zellulären Immunantwort, welcher von Makrophagen und Monozyten gebildet wird, dient als Indikator für die Aktivität der RA des Menschen (D'agostino et al. 2013). Neopterin könnte auch beim Hund einen zusätzlichen Marker für das Monitoring der IMPA darstellen, jedoch konnte eine Erhöhung bisher nur bei wenigen Tieren nachgewiesen werden (Fank et al. 2019).

Weiterhin dienen **Produkte des Kollagenabbaus**, wie Kollagen Typ II (CII), Kollagen Typ IX (CIX), Kollagen Typ XI (CXI) und CII-, CIX- und CXI-Antikörper als klinisch-diagnostische Indikatoren für die RA des Menschen. Patienten mit CII-Antikörpern weisen beispielsweise eine stärkere Entzündung und eine frühere Gelenkdestruktion auf (Nakken et al. 2017). Beim Hund gibt es bisher keine Studien zur IMPA, jedoch sind die Antikörpertiter von CII und CII in der Synovia von Hunden mit OA signifikant erhöht (De Rooster et al. 2000).

Weitere Biomarker, die in der Humanmedizin Verwendung finden, sind **MicroRNAs (miRNAs)**. Hierbei handelt es sich um kleine, nicht kodierende RNA-Moleküle, die an Boten-RNAs binden und die Transkription von Zielgenen stören. Die genetische Varianz einiger miRNA-Gene, insbesondere von miRNA-499, könnte für die Entwicklung einer RA

prädisponieren (Chen et al. 2016). Die Expression der miRNAs unterscheidet sich je nach Stadium und Aktivität der RA.

So sind Serum-miRNA-223-Spiegel mit Rezidiven und miRNA-125b und miRNA-223 mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert (Evangelatos et al. 2019).

Auch **Marker der Angiogenese**, beispielsweise **Angiopoietin-1 u. -2 und Endothelwachstumsfaktoren (VEGF)**, spielen als Biomarker bei der RA des Menschen eine Rolle. Die Angiogenese ist nicht nur für die Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen wie Wundheilung und Embryonalentwicklung notwendig, sondern spielt auch eine zentrale Rolle bei der Bildung von Pannusgewebe (Colville-Nash 1992). Die Konzentrationen von VEGFs im Serum sind in der Humanmedizin ein Index für die Aktivität der RA und ein prognostischer Faktor der Gelenkzerstörung (Kurosaka et al. 2010).

Eine Unterscheidung der verschiedenen entzündlichen Arthritiden ist in der Humanmedizin teilweise durch die **S100 Proteinfamilie der Calcium-bindenden Proteine**, S100A8 (Calgranulin A), S100A9 (Calgranulin B) und S100A12 (Calgranulin C) möglich (Nys et al. 2019).

Für den Hund liegen hinsichtlich der IMPA bisher keine Studien zu mRNAs, Markern der Angiogenese und der S100 Proteine vor.

3 Material und Methoden

Zwischen Oktober 2014 und Dezember 2019 wurden an der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin Serumproben von Hunden, welche die Einschlusskriterien einer IPA-I erfüllten, gesammelt. Die Probengewinnung erfolgte ausschließlich zu diagnostischen Zwecken und erfolgte im Rahmen der routinemäßigen Aufarbeitung der Patienten. Die Studie unterlag aufgrund dessen weder einer Genehmigungs- noch Anzeigepflicht. Die Untersuchungs- und Behandlungsabläufe werden im Folgenden beschrieben.

3.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Hunde mit IPA-I, bei denen eine vollständige diagnostische Abklärung, inkl. Gelenkpunktion, Synoviaanalyse, Blutbild, Blutchemie, Tests auf Infektionserkrankungen, Röntgen, Sonografie und regelmäßige (mindestens 3+T0) Verlaufskontrollen möglich waren. Bei jedem Kontrolltermin wurden klinische und Laborkontrollen durchgeführt und die CRP-, Hp-, und Alb- Konzentrationen im Serum gemessen.

3.2 Ausschlusskriterien

Hunde, bei denen anamnestische, klinische, mittels Bildgebung oder Blutuntersuchung ermittelte Grunderkrankungen auftraten, einschließlich systemischer Infektion, primärer gastrointestinaler oder hepatischer Erkrankungen oder systemischer Neoplasien, die zu einer sekundären immunbedingten Polyarthropathie (Typ II-IV) führen könnten, wurden ausgeschlossen.

3.3 Anamnese der IMPA

Bei allen Hunden wurden Signalement (Alter, Rasse, Körpergewicht, Geschlecht) und die Anamnese ausgewertet. Es wurden Vorerkrankungen, Erkrankungsbild, -dauer und -verlauf, Vorbehandlungen, Impfstatus und Auslandsaufenthalt erfragt.

3.4 Klinische Untersuchung

Es erfolgten eine gründliche klinische Allgemeinuntersuchung und eine orthopädische Untersuchung. Bei Beurteilung der Gelenke wurde insbesondere auf Dolenz bei Gelenkbeugung, vermehrt erwärmte Gelenke und Gelenkfüllung geachtet.

3.5 Bildgebende Diagnostik

Es erfolgten Röntgenaufnahmen im latero-lateralen und ventro-dorsalen Strahlengang von Thorax und Abdomen (Phillips Optimus 50/65/80 Version 3x, Firma Phillips Medical Systems DMC GmbH, Hamburg). Weiterhin wurden von mehreren klinisch auffälligen Gelenken Aufnahmen in 1 oder 2 Ebenen angefertigt, um erosive Formen oder andere Arthropathien auszuschließen. Bei allen Hunden wurde einer sonografische Untersuchung des Abdomens (LOGIQ P6 oder LOGIQ S7 Expert, Firma GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) mittels linearem oder konvexem Schallkopf durchgeführt.

3.6 Labordiagnostik

3.6.1 Probengewinnung

3.6.1.1 Blut

Die Blutentnahme erfolgte durch die Punktion der *Vena cephalica dexter/sinister*, der *Vena saphena (Ramus cranialis) dexter/sinister* oder der *Vena jugularis dexter/sinister*. Das Blut wurde in einem mit EDTA-, Heparin- oder Citratplasma- versetztem Blutröhrchen abgenommen. Die Serumgewinnung erfolgte mittels Probenröhrchen mit Gerinnungsaktivator (Firma Sarstedt AG & Co, Nümbrecht) nach einer 30-minütigen Gerinnungszeit. Anschließend wurden die Proben bei Raumtemperatur (20-25 °C) mit 3500 rpm für 5 Minuten zentrifugiert (Heraeus Labofuge 400 Tischzentrifuge, Firma Thermo Fischer Scientific Inc., Schwerte). Die Serumproben wurden anschließend in Eppendorfgefäße (Reagiergefäß: 1,5 ml, Firma Sarstedt AG & Co, Nümbrecht) aliquotiert und innerhalb von 60 Minuten nach Abnahme bei 4 °C und innerhalb von 24 Stunden bei -20 °C für maximal 24 Monate gelagert. Es erfolgte kein erneutes Einfrieren nach Auftauen, nur benötigte Proben wurden aufgetaut.

3.6.1.2 Synovia

Bei allen Hunden erfolgte eine Gelenkpunktion von 4-8 Gelenken in Kurznarkose. Die Prämedikation erfolgte mittels Midazolamhydrochlorid 0,2 mg/kg i.v. (Midazolam, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in Kombination mit Butorphanol 0,2 mg/kg (Butorgesic®, Firma CP-Pharma Handelsgesellschaft GmbH, Burgdorf, Deutschland) und/oder Levomethadonhydrochlorid/Fenpipramid-Hydrochlorid 0,5 mg/kg (L-Polamivet®, Firma MSD Tiergesundheit, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Die Einleitung und Erhaltung erfolgte mittels Propofol 5 mg/kg i.v. (Narcofol®, Firma CP-Pharma Handelsgesellschaft GmbH, Burgdorf, Deutschland). Es erfolgte eine aseptische Vorbereitung der Gelenke (Braunoderm®, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) und anschließende Punktion in Seitenlage nach Vollmerhaus (siehe Tab. 7) (Vollmerhaus 2007).

Bei Bedarf wurde der Hund auf die andere Seite umgelagert. Für die Punktion wurden Nadeln von 20-22 Gauge (G) (Sterican®, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verwendet. Die Synovia wurde mittels einer 2 ml Spritze (Injekt®, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) vorsichtig aspiriert.

Tabelle 7: Durchführung Gelenkpunktion (Vollmerhaus 2007).

Gelenk	Punktionsvorgang
Schultergelenk	<ul style="list-style-type: none"> - Gelenk gebeugt und Gliedmaße nach distal gezogen - Einstich cranial und distal des Akromions, kaudal und proximal des Tuberculum majus humeri - Kanüle in kaudomediale Richtung vorschieben
Ellenbogengelenk	<ul style="list-style-type: none"> - Beugung Gelenk um 90° - Kaudolateraler Zugang - Einstich am kaudalen Rand des Capitulum humeri - Kanüle in kraniomedialer Richtung vorschieben
Karpalgelenk	<ul style="list-style-type: none"> - Beugung Gelenk um 90° - Einstich in die proximale Reihe 3-5mm distal des Gelenkrandes des Radius an der lateralen Kante der Sehne des M. extensor carpi radialis - Kanüle schräg in mediopalmarer Richtung vorschieben
Kniegelenk	<ul style="list-style-type: none"> - Punktion des untenliegenden Gelenkes - Gelenk halb gebeugt und von kraniomedial punktiert - Einstich an medialer Kante des Ligamentum patellae - Kanüle in proximokaudale Richtung vorschieben
Tarsalgelenk	<ul style="list-style-type: none"> - Einstich distal des Malleolus fibulae - Dorsal der tastbaren Sehne des M. fibularis longus - Kanüle von proximodorsal nach distoplantar auf laterale Fläche des lateralen Rollkamms des Talus vorschieben

3.6.1.3 Harn

Die Harngewinnung durch Zystozentese wurde in Rückenlage unter Ultraschallkontrolle durchgeführt, wobei i. d. R. eine 24 G Kanüle (Sterican®, Firma B. Braun, Deutschland) genutzt und zwischen 5-10 ml Urin entnommen wurde.

3.6.2 Blut- und Harnuntersuchung

Bei allen Patienten erfolgte initial eine Blutuntersuchung.

Die Untersuchung des Blutbildes, der Blutchemie und der plasmatischen Gerinnung erfolgten in der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin. Die hämatologische Untersuchung erfolgte am Sysmex® XT-2000iV (Firma Sysmex Deutschland GmbH, Norderstedt).

Die Referenzwerte sind in Tabelle 8 und 9 dargestellt. Die Anfertigung eines Differentialblutbildes erfolgte mittels eines nach Pappenheim gefärbten Blutausstrichs. Es wurden manuell 100 Leukozyten ausgezählt und unter Berücksichtigung der Gesamtleukozytenzahl die absolute Zellzahl der einzelnen Fraktionen berechnet. Die Messungen der blutchemischen Untersuchung erfolgten am Konelab60i (Firma Thermo Fischer Scientific Inc., Vantaa, Finnland). Referenzwerte für die klinisch-chemische Untersuchung des Blutes finden sich in Tabelle 10.

Eine Bestimmung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) erfolgte mit dem Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS (Firma AMELUNG, Lemgo) mit der mechanisierten Häkchenmethode (Referenzwerte Tab. 11).

Die bei Verlaufskontrollen untersuchten Parameter beschränkten sich teilweise nur auf ausgewählte Werte, die bei vorherigen Untersuchungen vom Referenzintervall abwichen oder dem Monitoring dienten.

Tabelle 8: Referenzwerte der Hämatologie (Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin).

Parameter	Referenzwerte	Einheit
WBC	5,6-14,0	G/l
RBC	5,9-8,3	T/l
MCV	62-72	fl
MCH	22-25	pg
MCHC	32-36	g/dl
Hämoglobin	14,7-19,9	g/dl
Hämatokrit	0,40-0,55	l/l
Thrombozyten	165-400	G/l

WBC, Anzahl der Leukozyten; RBC, Anzahl Erythrozyten; MCV, mittleres korpuskuläres Volumen; MCH, mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCHC, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Tabelle 9: Referenzwerte für das Differentialblutbild (nach Kraft und Dürr 2014).

Parameter	Referenzwerte in (G/l)
Stabkernige neutrophile Granulozyten	0-0,5
Segmentkernige neutrophile Granulozyten	3,0-9,0
Eosinophile	0-0,6
Monozyten	0-0,5
Lymphozyten	1,0-3,6
Basophile	0-0,1

Tabelle 10: Referenzwerte der blutchemischen Untersuchung (Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin).

Parameter	Referenzwert	Einheit
Natrium	140-150	mmol/l
Kalium	3,6-4,8	mmol/l
Gesamt-Ca	2,5-2,9	mmol/l
Ca ²⁺	1,1-1,4	mmol/l
Phosphor	0,96-1,6	mmol/l
ALT	bis 76	IE/l
AST	bis 41	IE/l
AP	bis 97	IE/l
Bilirubin	bis 5,1	µmol/l

Parameter	Referenzwert	Einheit
Glukose	4,5-6,2	mmol/l
Harnstoff	3,5-10,0	mmol/l
Kreatinin	53-<106 (<20kg) 53-<124 (>20kg)	µmol/l
Protein	54-66	g/l
Albumin	28-36	g/l

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; AP, alkalische Phosphatase, Ca, Kalzium

Legende: <: kleiner; >: größer

Tabelle 11: Referenzwerte der plasmatischen Gerinnung (Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin).

Parameter	Referenzwerte	Einheit
PT	16,5-25	sek
aPTT	10-13,1	sek

PT, Prothrombinzeit; aPTT, aktivierten partiellen Thromboplastinzeit; sek, Sekunde

Harnuntersuchungen von steril entnommenem Zystozenteseharn erfolgten mittels Harnteststreifen Combur-9 (Firma Roche Diagnostic, Mannheim). Das Harnsediment wurde bei 40-facher Vergrößerung unter dem Lichtmikroskop untersucht. Die Bestimmung der Urin-Protein-/Kreatininkonzentration (UPC-Ratio) zur quantitativen Bestimmung des Proteinverlustes über den Harn, erfolgte am Konelab60i (Firma Thermo Fischer Scientific Inc., Vantaa, Finnland).

Eine bakteriologische Untersuchung des Urins erfolgte am Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Freien Universität Berlin.

3.6.3 Bestimmung CRP

Die Bestimmung des CRPs erfolgte mittels eines immunoturbidimetrischen Immunoassays (Canine CRP Immunoassay, Firma Gentian Moss, Norwegen). Es handelt sich um einen In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung des CRPs im Hundeserum oder -plasma, welcher auf dem Analysegerät für die klinische Chemie etabliert wurde (Konelab60i, Firma Thermo Fischer Scientific Inc., Schwerte), (Referenzbereich:<10 mg/l). Der Test wurde 2014 objektiv validiert (Hillström et al. 2014).

3.6.4 Bestimmung Haptoglobin

Die Bestimmung des Hps erfolgte mittels kolorimetrischem Assay (Tridelta phase, Firma Tridelta Development Limited, Maynooth, Irland) auf dem Cobas 8000 e602 von Roche bei

Laboklin (Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG Bad Kissingen), (Referenzbereich: < 3 g/l). Der Test wurde für canines Hp objektiv validiert (Martinez-Subiela und Ceron, 2005).

3.6.5 Synoviauntersuchung

Es erfolgte eine makroskopische Beurteilung der Synovia auf Quantität, Aussehen, Viskosität, Muzinqualität, eine Bestimmung der Zellzahl und zytologische Differenzierung der Zellen sowie die Bestimmung des Proteingehaltes (Lübke 2002).

Für die Bestimmung des Differentialzellbildes wurden direkt nach Punktion 1-2 Sofortausstriche angefertigt. Nach Trocknung der Ausstriche erfolgte eine Färbung nach Pappenheim oder Schnellfärbung (Diff-Quick®, Firma Dade, Unterschleißheim). Mikroskopisch (Axioskop 2®, Firma Carl Zeiss AG, Berlin, Deutschland) wurden 100 Zellen bei 1000-facher Vergrößerung ausgezählt. Es erfolgte eine Differenzierung zwischen mononukleären Zellen und neutrophilen Granulozyten. Die Zellzahl wurde mittels Neubauer-improved Zählkammer (Leuko-TIC® SF, Firma Bioanalytik GmbH) oder als mikroskopische Zellschätzung (Auszählung von 10 Gesichtsfeldern bei 400-facher Vergrößerung) ermittelt (Parry 1999, Sawyer 1969).

Der Proteingehalt wurde mittels Refraktometer (Firma A. KRÜSS Optronic GmbH, Hamburg) bestimmt. Ergänzend zu diesen Untersuchungen erfolgten bei veränderter Synovia (Trübung, erhöhte Zellzahl neutrophiler Granulozyten) eine mikrobiologische Untersuchung mindestens eines Gelenkes auf Aerobier und Anaerobier (Bennett 1997). Eine Untersuchung auf 16sRNA wurde nicht bei allen Patienten eingeleitet (Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Freie Universität Berlin). Die Synovialbefunde bei immunbedingter Arthritis im Vergleich zum gesunden Gelenk finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 12: Synoviauntersuchung (modifiziert nach Bennett 1987 und Lübke 2002).

	Normales Gelenk	Immuninduzierte Arthritis
Farbe	klar	gelblich, rötlich
Transparenz	transparent	transparent - trüb
Viskosität	hoch	erniedrigt
Zahl kernhaltiger Zellen (/µl)	<1000	>1000, oft >5000
Neutrophile Granulozyten (%)	<5	15-95 %
Mononukleäre Zellen (%)	>95	5-85
Eiweiß (g/dl)	2-2,5	2,5-5

Legende: >: größer; <: kleiner

3.6.6 Weiterführende diagnostische Maßnahmen

Je nach Vorbericht, klinischem Erscheinungsbild und Ergebnissen der allgemeinen und weiterführenden Untersuchungen wurden Untersuchungen zum Ausschluss systemischer Erkrankungen eingeleitet.

Zum Ausschluss von Infektionserkrankungen wurden sowohl serologische als auch PCR-Nachweise gewählt. Die PCR-Nachweise von *Anaplasma phagozytophilum*, *Babesia canis*, *Ehrlichia canis*, *Leishmania infantum* und *Bartonella henselae* wurden bei Laboklin (Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG Bad Kissingen) durchgeführt. Auch die serologischen Nachweise von Mikrofilarien (Knott-Test) und *Dirofilaria immitis* (Ag) erfolgten bei Laboklin. Weitere serologische Untersuchungen erfolgten mittels IFAT auf Ehrlichen, Babesien und Leishmanien im Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die qualitative und ggf. quantitative Untersuchung auf *Borrelia burgdorferi* (C₆-Peptid) erfolgte bei IDEXX Vet•Med•Labor GmbH (Division of IDEXX Laboratories Inc., Ludwigsburg, Deutschland). *Ehrlichia canis* und *Leishmania infantum* - ELISA wurden teilweise vom Haustierarzt (HTA) durchgeführt.

Zum Ausschluss weiterer systemischer Krankheitsursachen erfolgte eine mikrobiologische Untersuchung einer Blutprobe (Blutkultur) am Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Freien Universität Berlin. Die Entnahme der Blutkultur erfolgte unter aseptischen Bedingungen. Die Blutkulturflasche (Oxoid® Signal Blutkultur System, Firma Oxoid Limited Deutschland, Wesl) wurde nach Desinfektion mit 2-5 ml Blut beimpft.

Bei Verdacht auf eine immunbedingte hämolytische Anämie wurde ein direkter Coombs Test, bei Verdacht auf eine immunbedingte Tc-penie ein Test auf Thrombozyten-gebundene Antikörper und bei Verdacht auf eine komplexe Immunerkrankung (Bsp. SLE) ein ANA durch das Institut für Immunologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover durchgeführt.

In seltenen Fällen erfolgte zum Ausschluss infektiöser oder neoplastischer Erkrankungen der blutbildenden Zelllinien eine Entnahme von Knochenmark am proximalen Humerus unter aseptischen Bedingungen. Feinnadelaspirate der Lymphknoten wurden ebenso bei Verdacht auf Neoplasie entnommen und zytologisch untersucht.

Ergaben sich im Rahmen der vorangegangenen Untersuchungen Hinweise auf eine Herzerkrankung, wurde das Herz echokardiografisch auf Endokarditiszeichen untersucht.

Die Entnahme einer Hautbiopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung im Institut für Tierpathologie der Freien Universität Berlin erfolgte beispielsweise bei V.a SLE, juveniler Cellulitis und Arthritis.

Bei V.a SRMA erfolgte eine Entnahme von Liquor mittels Punktion aus der Zisterna magna. Referenzwerte in Tabelle 13.

Tabelle 13: Referenzwerte Liquor (Kraft und Dürr 2014).

Parameter	Referenzbereich
Farbe	Klar, farblos
Zahl kernhaltiger Zellen	<8/3 (<3 μ /l)
Differenzialblutbild	Mononukleäre Zellen
Gesamtproteingehalt	<0,3 g/l

Legende: >: größer; <: kleiner

3.7 Verlaufskontrollen

Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung (T0) beprobt. Wenn möglich wurden weitere Seren an Tag 2-7 (T1) und Tag 8-14 (T2), in den Wochen 3-4 (T3) und Woche 5-8 (T4) gesammelt. Bei einigen Tieren erfolgten weitere Kontrollen über die genannten Zeitpunkte hinaus. Die Häufigkeit und Regelmäßigkeit der Messungen richtete sich nach Schweregrad, Auftreten von Komplikationen, der Besitzercompliance und dem Auftreten von Rezidiven. Es wurden mindestens an 4 Zeitpunkten Messungen durchgeführt.

Bei jeder Kontrolle erfolgte eine Allgemeinuntersuchung und orthopädische Untersuchung sowie die Bestimmung von CRP, Hp und Alb. Eine hämatologische und/oder blutchemische Untersuchung im Verlauf erfolgte teilweise beschränkt auf Parameter, die in vorherigen Kontrollen von der Norm abwichen oder dem Monitoring der Erkrankung dienen.

Dokumentiert wurde für jedes Tier weiterhin die Behandlungsdauer, Dauer des stationären Aufenthaltes, Zeitpunkte der Probenentnahme, Anzahl der gemessenen Proben, Medikamentenänderungen und Dosisanpassungen, Rezidive sowie das Auftreten von Komplikationen unter der immunsuppressiven Therapie. Der letzte Zeitpunkt der Probenentnahme richtete sich nach dem klinischen Zustand der Patienten (Es lagen keine Symptome vor).

3.8 Therapie

Alle Hunde wurden zu Beginn immunsuppressiv mit Prednisolon in einer Dosierung von ca. 0,5-1 mg/kg 2x/d p.o. behandelt, wobei ab 2017 lediglich 1 mg/kg/d zum Einsatz kam (Firma Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Deutschland). Eine Kombinationstherapie mit einem weiteren Immunsuppressivum oder Zytostatikum erfolgte bei schweren Krankheitsverläufen, mangelndem Ansprechen auf die Therapie (persistierende Lahmheit, Gelenkschwellung und -dolenz), nicht tolerierbaren Glukokortikoidnebenwirkungen oder bei Rezidiven.

Ciclosporin wurde in einer Dosierung 5 mg/kg KGW 2x/d p.o. (Atopica®, Firma Novartis Tiergesundheit GmbH, Basel, Schweiz) verabreicht. Leflunomid wurde in einer Dosierung von

c.a 2-3 mg/kg 1x/d p.o. (ARAVA® 20 mg, Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) eingesetzt.

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde initial in einer Dosierung von ca. 5-7 mg/kg 2x/d (Firma Biomol GmbH- Life Science, Hamburg, Deutschland) angewendet.

Bei Ansprechen auf die Therapie erfolgte eine Dosisreduktion des Prednisolons um ca. 1/4-1/5 alle 2-3 Wochen, ab 0,1-0,3 mg/kg 1x/d wurde die Dosierung teilweise auf jeden 2. Tag umgestellt. Die Reduktion bei Einsatz zusätzlicher Immunsuppressiva/Zytostatika erfolgte alternierend mit Prednisolon. Hierbei wurde das Medikament mit den stärkeren Nebenwirkungen zuerst reduziert (Kohn 2017).

Alle Patienten erhielten ergänzend zur immunsuppressiven Therapie ein oder eine Kombination von 2 Analgetika, wie Metamizol 20-30 mg/kg 3x/d p.o./i.v (Novaminsulfon-Ratiopharm® 500, Firma Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland/Novacen® 500 mg/ml, Firma CP-Pharma Handelsgesellschaft GmbH, Burgdorf, Deutschland), Buprenorphin 0,01-0,03 mg/kg 3x/d i.v (BuprenoVet® 0,3 mg/ml, Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland), Fentadon- Lidocain- Ketamin- Sterofundin Dauertropfinfusion (Fentadon® 50µg/ml [2-5 µg/kg/h], Firma Dechra Veterinary Products, Shrewsbury, United Kingdom; Lidocard 100 mg/5 ml [25-80 µg/kg/min], Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland; Anesketin 100 mg/ml [5-10 µg/kg/min], Firma Dechra Veterinary Products, Shrewsbury, United Kingdom).

Des Weiteren erhielten alle Hunde eine initiale antibiotische Therapie mit Doxycyclin 5 mg/kg 2x/d p.o. (Ronaxan 100mg, Firma Boehringer Ingelheim, Vetmedica GmbH, Ingelheim), Amoxicillin/Clavulansäure 12,5 mg/kg 2x/d p.o./i.v. (Synulox®, Firma Zoetis Deutschland GmbH, Berlin/AmoxClav Hexal® 500/100, Firma Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland) oder Cefazolin 20 mg/kg 3x/d i.v (Cefazolin 1 g, Firma CP-Pharma Handelsgesellschaft GmbH, Burgdorf, Deutschland). Bei Anzeichen von Dehydratation erhielten die Hunde teilweise Vollelektrolytlösungen (Sterofundin®, Firma B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Als Magenschutz wurden der Protonenpumpeninhibitor Omeprazol in einer Dosierung von 1 mg/kg 2x/d p.o. bzw. i.v. (Omeprazol STADA®, Firma STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel, Deutschland/Nexium®, AstraZeneca AG, Baar, Switzerland) und/oder Sucralfat, 20 mg/kg 2x/d p.o., 2 h nach anderen Medikamenten (Sucrabest, COMBUSTIN Pharmazeutische Präparate GmbH, Haltingen, Deutschland) eingesetzt.

3.9 Rezidive

Ein Rezidiv wurde definiert als ein erneutes Auftreten von Symptomen der IPA-I nach bereits vollständiger Remission. Symptome, die zur Beurteilung herangezogen wurden, waren: Fieber, Dolenz der Gelenke, Lahmheit und vermehrt gefüllte und erwärmte Gelenke. Es

erfolgte eine CRP-, Alb- und Hp-Messung zum Zeitpunkt des Rezidivs und an mindestens 2 weiteren Zeitpunkten nach Auftreten des Rezidivs.

3.10 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 27 (IBM, Armonk, USA). Das Signifikanzniveau wurde auf α 0,05 festgesetzt. Als sehr signifikant wurden p -Werte 0,01, als hoch signifikant p -Werte 0,001 bewertet. Alle metrischen Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests angewendet. Die Daten wurden zunächst deskriptiv ausgewertet. Folgende Parameter wurden ermittelt: Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung (SD) und Anzahl der vom Referenzbereich abweichenden Daten. Für CRP und Alb wurden die Parameter auf eine Dezimalstelle genau und für Hp auf 2 Dezimalstellen genau angegeben.

Bei der Abschätzung, ob die Mittelwerte bestimmter Datensätze bzw. Gruppen sich voneinander signifikant unterscheiden (T-Test oder ANOVA [bei mehreren Datensätzen]), wurde der Levene-Test durchgeführt.

Um zu überprüfen, ob sich die Mediane bestimmter Datensätze bei nicht normalverteilten Messwerten oder Variablen signifikant unterscheiden, wurde der Wilcoxon-Test (Vergleich von 2 abhängigen Stichproben) oder der Friedman-Test (Vergleich von mehr als 2 abhängigen Stichproben) durchgeführt. Zum Vergleich der Mediane zwischen den Rezidiv- oder Therapiegruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Bei signifikantem Unterschied wurden paarweise Vergleiche mit dem Post-Hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt und anhand der angepassten Signifikanz bewertet. Die Daten wurden graphisch mittels Box-Whisker-Plots ausgewertet.

Zur Untersuchung der Bedeutung der APP bezüglich Diagnostik und Monitoring wurden die Konzentrationsverläufe zunächst graphisch ausgewertet und unter Einbeziehung der dokumentierten Parameter beschrieben.

Die mögliche Eignung der APP CRP, Hp und Alb als diagnostische Marker im Verlauf wurde weiterhin mittels Logistischer Regression bei dichotomen Zielvariablen wie Lahmheit und Fieber, untersucht. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde angegeben.

Korrelationen der verschiedenen APP untereinander und mit weiteren Entzündungsparametern wie der Leukozytenzahl, wurden mittels Spearman-Korrelation bei den Hunden berechnet und in Streudiagrammen dargestellt. Der Spearman r -Wert (r_s) wurde als perfekte (1), sehr starke (0,9-1), starke (0,7-0,9), mittlere (0,5-0,7), schwache (0,2-0,5), sehr schwache (0-0,2) oder keine (0) Korrelation beschrieben. Es wurde weiterhin überprüft,

ob ein positiver oder negativer Zusammenhang besteht (positive Korrelation, >0 , negative Korrelation, <0). Die grafische Darstellung der Daten erfolgte mittels GraphPad Prism® Version 9 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA).

4 Ergebnisse

Eingeschlossen wurden 21 Hunde mit IPA-I, die zwischen Oktober 2014 und Dezember 2019 in der Klinik für kleine Haustiere, Freie Universität Berlin, vorgestellt wurden. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 10-720 Tagen (M 55).

4.1 Signalement

Es wurden Alter, Rasse, Geschlecht und Gewicht der erkrankten Hunde ausgewertet (Tabelle 14).

Das mediane Alter der Hunde lag bei 4 Jahren (1-15 Jahre) und das Gewicht bei median 29,5 kg (6-57 kg). Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgeglichen (weiblich intakt, 5/21, 23,8 %; weiblich kastriert, 6/21, 28,5 %; männliche intakt, 5/21, 23,8 %; männlich kastriert, 5/21, 23,8 %).

Am häufigsten vertreten waren Mischlingshunde (5/21; 23,8 %), gefolgt vom Deutschen Schäferhund (4/21; 19,0 %), Berner Sennenhund (3/21; 14,3 %), Cocker Spaniel (2/21; 9,5 %) und Golden Retriever (2/21; 9,5 %). Alle weiteren Rassen waren jeweils einmal vertreten (jeweils 4,8 %).

Tabelle 14: Signalements der Hunde mit IPA-I (n=21).

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
1	Maremmaner Hirtenhund	4	w
2	Japan Spitz	4	w
3	Mischling	6	mk
4	Deutscher Schäferhund	2	m
5	Mischling	2	wk
6	Cocker Spaniel	15	m
7	Mischling	3	wk
8	Berner Sennenhund	6	mk
9	Weißer Schweizer Schäferhund	2	wk
10	Golden Retriever	2	wk
11	Deutscher Schäferhund	1	w
12	Golden Retriever	2	w
13	Entlebucher Sennenhund	8	m
14	Deutscher Schäferhund	7	mk

Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschlecht
15	Berner Sennenhund	6	mk
16	Mischling	3	wk
17	Cocker Spaniel	4	w
18	Mischling	6	m
19	Deutscher Schäferhund	5	wk
20	Rhodesian Ridgeback	12	mk
21	Berner Sennenhund	6	m

Nr. Patientennummer; m, männlich; mk, männlich kastriert; w, weiblich; wk, weiblich kastriert

4.2 Befunde bei Erstvorstellung

4.2.1 Anamnese

Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 1 und 300 Tagen bei Erstvorstellung der Hunde (M 16 Tage). Symptome waren: Apathie (19/21; 90,4 %), Schmerzen (15/21; 71,4 %), ein steifer Gang (15/21; 71,4 %), Probleme beim Aufstehen (15/21; 71,4 %), Lahmheit (14/21; 66,6 %), Inappetenz (6/21; 28,6 %) und Unruhe (3/21; 14,3 %). Fieber wurde bei 9/21 Hunden (42,9 %) bereits durch den Haustierarzt oder den Besitzer festgestellt. Die Fieberepisoden dauerten bereits 1-300 Tage (M 16 Tage) vor Erstvorstellung an.

Von 21 Hunden waren 15 (71,4 %) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bereits mit einem oder mehreren Medikamenten vorbehandelt worden.

Verabreichte Medikamente waren: Schmerzmittel (Metamizol, 6/21, 28,6 %; Meloxicam, 7/21, 33,3 %; Tramadol, 1/21, 4,8 %; Carprofen 1/21, 4,8 %; PhenPred 1/21, 4,8 %; Firocoxib 1/21, 4,8 %; Tolfenamensäure 1/21, 4,8 %), Antibiotika (Doxycyclin, 8/21, 38,1 %; Enrofloxacin 3/21, 14,3 %; Amoxicillin 2/21, 9,5 %; Amoxicillin/Clavulansäure 1/21, 4,8 %; Trimethoprim-Sulfonamid 1/21, 4,8 %; Marbofloxacin 1/21, 4,8 %) und Glukokortikoide (Prednisolon 5/21, 23,8 %; Dexamethason 1/21, 4,8 %; Triamcinolon 1/21, 4,8 %). Die Dauer der vorangegangenen Steroidtherapie lag zwischen 5 und 300 Tagen (M 30 Tage). Ein Hund (4,8 %) stand aufgrund einer Hautproblematik unter Ciclosporin. Eine genaue Auflistung der Vorbehandlungen befindet sich in Anhang 1.

Alle Hunde waren laut Aussage der Besitzer regelmäßig geimpft. Von 21 Hunden hatten sich 8 Hunde im südlichen bzw. südöstlichen Ausland aufgehalten. Länder waren: Spanien, Italien, Süd-Frankreich, Österreich und Rumänien. Der Auslandsaufenthalt lag zwischen 1 Monat und 4 Jahren (M 3 Jahre) zurück.

4.2.2 Klinische Untersuchung

Die Patienten wiesen folgende Symptome auf:

Fieber (20/21, 95,2 %; M 40,0 °C [38,0-41,1 °C]), gestörtes Allgemeinbefinden (19/21; 90,5 %), Lahmheit (14/21; 66,6 %), vermehrte Gelenkfüllung (12/21; 57,1 %), Gelenkbiegeschmerz (13/21; 61,9 %), vermehrt erwärmte Gelenke (10/21; 47,6 %), Halsbiegeschmerz/Dolenz der Wirbelsäule (4/21; 19 %).

Eine genaue Auflistung der Symptome je Patient befindet sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Klinische Untersuchung bei Erstvorstellung der Hunde mit IPA-I (n=21).

Nr.	Temp. C°	Lahm.	Vermehrte Gelenkfüllung	Gelenkbiegeschmerz	Vermehrt erwärmte Gelenke	Halsbiegeschmerz
1	40,0	VGM li	Karpus li	Zehengelenke vorn bds., Karpus links	Karpi u. Zehengelenke vorn bds.	-
2	39,8	HGM li	Karpi, Ellenbogen, Tarsi, Knie, Zehengelenke	Karpi, Ellenbogen, Tarsi, Knie, Zehengelenke	Karpi, Ellenbogen, Tarsi, Knie, Zehengelenke	-
3	40,0	VGM re	Tarsi, Knie und Karpi	Tarsi, Karpi,	Tarsi, Karpi	-
4	39,5	VGM li, HGM bds.	Tarsi, Ellenbogen; Knie	Tarsi, Ellenbogen; Knie	Tarsi, Ellenbogen, Knie	-
5	39,3	VGM li, HGM re	Karpi, Tarsi, Ellenbogen, Knie	Karpi, Tarsi, Ellenbogen, Knie	Karpi, Tarsi, Ellenbogen, Knie	-
6	38,0	VGM li	Ellenbogen li	Karpi, Ellenbogen	-	-
7	40,0	We. alle 4 GM	-	-	-	-
8	41,0	We. alle 4 GM	Tarsi, Karpi	Tarsi, Karpi	Tarsi, Karpi	-
9	40,0	HGM	-	Zehengelenke	-	-
10	41,1	-	-	-	-	-
11	40,5	-	-	-	-	-
12	40,5	-	-	-	-	Ja

Nr.	Temp. C°	Lahm.	Vermehrte Gelenkfüllung	Gelenkbiegeschmerz	Vermerkt erwärmte Gelenke	Halsbiegeschmerz
13	40,0	HGM	Tarsi, Ellenbogen, Knie	Tarsi, Ellenbogen, Knie	Tarsi, Ellenbogen, Knie	-
14	39,5	HGM re	Tarsi	Tarsi	Tarsi	-
15	40,2	-	-	-	-	-
16	40,7	-	Karpi, Tarsi	Karpi, Tarsi	Karpi, Tarsi, Knie, Ellenbogen, Zehengelenke	Ja
17	40,0	VGM li	Knie	Ellenbogen, Knie	-	-
18	40,0	-	-	-	-	Dolenz BWS/ LWS
19	39,8	We.	-	-	-	-
20	39,2	-	Knie, Ellenbogen, Tarsi	-	Zehengelenke	Ja
21	40,0	VGM re	-	Karpus re, Tarsi	-	-

Nr., Patientennummer; Temp., Temperatur; Lahm., Lahmheit; re, rechts; li, links; VGM, Vordergliedmaße; HGM, Hintergliedmaße; GM, Gliedmaße; We., wechselnd; BWS, Brustwirbelsäule; LWS, Lendenwirbelsäule

4.2.3 Bildgebende Diagnostik

Die Röntgenaufnahmen ergaben bei 13/21 Hunden (61,9 %) Veränderungen an mindestens einem Gelenk. Sofern mehrere Gelenke betroffen waren, sind Doppelnennungen möglich.

Ein vermehrter Kapsel-/Weichteilschatten zeigte sich an folgenden Gelenken: Tarsal- (9/21; 42,9 %), Knie- (7/21; 33,3 %), Karpal- (6/21; 28,6 %) und Ellenbogengelenk (6/21; 28,6 %).

Bei einem Hund wurde zusätzlich eine Ellenbogendysplasie (ED) diagnostiziert, dieses Gelenk wurde von der Gesamtauswertung ausgenommen.

Auf den abdominalen Röntgenaufnahmen war bei 10/21 Hunden (47,6 %) eine Splenomegalie sichtbar. Die Thoraxaufnahmen waren bei allen Hunden unauffällig.

Ultrasonografische Veränderungen waren: Eine homogene Splenomegalie (9/21; 42,9 %), eine mit Sludge gefüllte Gallenblase (5/21; 23,8 %) und eine vergrößerte homogene Prostata (1/21; 4,8 %).

Hund 12 wies eine inhomogene Splenomegalie auf und mittels Feinnadelaspirat wurde zytologisch eine extramedulläre Hämatopoese diagnostiziert.

Hund 19 entwickelte unter Therapie ein vergrößertes, inhomogenes Pankreas.

Bei 5 Patienten (Hund 12, 15, 16, 18, 21) mit unklarer Dolenz oder Dolenz der BWS/LWS wurde zusätzlich eine Computertomografie (CT) durchgeführt. Diese ergab bei keinem der Patienten pathologische Befunde.

4.2.4 Labordiagnostik

4.2.4.1 Hämatologische Untersuchung und plasmatische Gerinnung

Die Werte der hämatologischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sind in Tabelle 16 dargestellt. Der Hämatokrit (Hkt) der Hunde mit IPA-I lag zwischen 0,28 l/l und 0,50 l/l (M 0,37 l/l). Dreizehn von 21 Hunden (61,9 %) wiesen eine Anämie auf. Eine mgr. Anämie (Hkt 0,20-0,30 l/l) lag bei einem Hund (4,8 %) und eine ggr. Anämie (Hkt >0,30 l/l) bei 12 Hunden (57,1 %) vor.

In allen Fällen handelte es sich um normozytäre und normochrome Anämien. Bei 11/13 Hunden (84,6 %) wurde die Anämie als nicht-regenerativ eingeordnet.

Die Leukozytenzahlen lagen zwischen 6,7 G/l und 64,7 G/l (M 15,5 G/l). Eine Leukozytose lag zu Beginn bei 10/21 Hunden (47,6 %) vor. Bei 18/21 Hunden wurde initial ein Differentialblutbild angefertigt, in dem 7 Hunde (38,9 %) eine Neutrophilie mit Linksverschiebung mit einer Spanne von 0,55-6,74 G/l (M 1,8 G/l) aufwiesen.

Die Thrombozytenzahlen lagen zwischen 69 und 729 G/l (M 322 G/l). Eine Tc-penie bzw. Thrombozytose lag bei jeweils 4/21 Hunden (19 %) am Tag der Erstvorstellung vor. Zwei der 4 Hunde mit Tc-penie wiesen Werte <100 G/L auf (Hund 11, 69 G/L; Hund 17, 82 G/L).

Eine Untersuchung der plasmatischen Gerinnung erfolgte bei 8 von 21 Hunden (38,1 %). Keiner der Hunde wies verlängerte Gerinnungszeiten auf. Die Spanne für die aPTT lag zwischen 11,4 und 13,0 sek (M 12,6 sek). Der mediane Wert für die PT lag bei 23,7 sek (20,2-25,1 sek).

Tabelle 16: Hämatologische Untersuchung bei Hunden mit IPA-I zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=21).

Laborwert (Einheit)	Spanne	Median	O/U	Referenzbereich
Leukozyten (G/l)	6,7-64,7	15,5	10/0	5,5-14,0
Hämatokrit (l/l)	0,28-0,50	0,37	-/13	0,42-0,56
Thrombozyten (G/l)	69-729	322	4/4	165-400

O, Oberhalb des Referenzbereiches; U, unterhalb des Referenzbereiches

4.2.4.2 Blutchemische Untersuchung

Die Werte der blutchemischen Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung sind in Tabelle 17 aufgelistet. Deutliche Abweichungen vom Referenzbereich zeigten einige Hunde beim Kreatinin, der alkalischen Phosphatase (AP), der Alanin-Amino-Transferase (ALT) und dem Totalprotein (TP). Die Spanne des Kreatinins lag zwischen 40 und 198 $\mu\text{mol/l}$ (M 77,0 $\mu\text{mol/l}$). Zwei der 21 Hunde (9,5 %) wiesen ein erhöhtes Kreatinin bei Erstvorstellung auf (Hund 6, 131 $\mu\text{mol/l}$; Hund 13, 198 $\mu\text{mol/l}$), welches im Verlauf in den Referenzbereich abfiel.

Vierzehn von 21 Hunden (66,6 %) zeigten eine Erhöhung der AP (25,0-1869 IE/l; M 153 IE/l) und 3/21 (14,3 %) eine Erhöhung der ALT (13,0-1112 IE/l; M 41 IE/l) bei Erstvorstellung. Hund 8, welcher bereits mit Glukokortikoiden vorbehandelt war, wies eine deutliche Erhöhung der AP (1869 IE/l) und ALT (1125 IE/l) auf.

Das TP der untersuchten Hunde betrug zwischen 56,4-80,7 g/l (M 64,7 g/l), wobei 7 Hunde (33,3 %) eine Hyperproteinämie und 5/21 Hunde (23,8 %) eine Hyperglobulinämie aufwiesen.

Tabelle 17: Blutchemische Untersuchung bei Hunden mit IPA-I zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (n=21).

Laborwert (Einheit)	Spanne	Median	O/U	Referenzbereich
Natrium (mmol/l)	135-151	146	2/4	140-150
Kalium (mmol/l)	2,9-4,8	3,9	2/3	3,6-4,8
Glucose (mmol/l)	4,2-7,3	5,4	1/1	4,5-6,2
Phosphor (mmol/l)	0,62-2,1	1,28	1/1	0,96-1,6
Ca-Gesamt (mmol/l)	2,1-2,9	2,6	1/6	2,5-2,9
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	40-198	77	2/-	53-<106 (<20 kg); 53<124, (>20 kg)
Harnstoff (mmol/l)	2,2-19,5	4,8	2/2	3,5-10,0
AP (IE/l)	25-1869	153	14/-	bis 97
ALT (IE/l)	13-1112	41	3/-	bis 76
AST (IE/l)	15-127	26,5	3/-	bis 41

Ergebnisse

Laborwert (Einheit)	Spanne	Median	O/U	Referenzbereich
Billirubin ($\mu\text{mol/l}$)	1,1-5,6	2,85	1/-	bis 5,1
Totalprotein (g/l)	56,4-80,7	64,7	7/-	54-66
Albumin (g/l)	18,4-32,2	26,1	-/13	28-36

ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; AP, alkalische Phosphatase, Ca, Kalzium; O, Oberhalb des Referenzbereiches; U, unterhalb des Referenzbereiches. Legende: <: kleiner; >: größer

4.2.4.3 Harnuntersuchung

Eine Harnuntersuchung wurde bei 18 Hunden durchgeführt. Das spezifische Gewicht lag zwischen 1012 und >1050 (M 1034). Bei 7 Hunden wurde das UPC-Ratio bestimmt. Der mediane UPC-Wert lag bei 0,1 (0,05-1,4). Eine erhöhte UPC-Ratio von >0,5 wurde bei 2 Hunden (9,5 %) festgestellt.

4.2.5 Synoviauntersuchung

Bei allen 21 Hunden wurde eine Gelenkpunktion in Kurznarkose durchgeführt. Die Daten zu jedem einzelnen Tier sind in Tabelle 18 aufgelistet. Punktiert wurden je Tier zwischen 4 und 7 Gelenke (M 6 Gelenke). Je Tier waren median 4 Gelenke (2-7 Gelenke) entzündlich verändert (Zellzahl >1000/ μl , Neutrophile >5 %). Zu den entzündlich veränderten Gelenken gehörten: Karpus (28/31; 90,3 %), Knie (35/39; 89,7 %), Tarsus (24/30; 80 %), Ellenbogen (18/23; 78,2 %), Schulter (2/2).

Die Zellzahl der veränderten Gelenke lag zwischen 5-120/400er Vergrößerung (M 28,1/400er) bzw. 2275-20540/ μl (M 8449,3/ μl) mittels Zählkammer. Der Anteil der neutrophilen Granulozyten an der Gesamtzellzahl lag zwischen 10 und 90 % (M 57,6 %).

Die Viskosität der Synovia war bei allen Hunden reduziert, die Farbe war gelblich, in einigen Fällen leicht blutig (2 Hunde, 9,5 %). Fünfzehn von 21 Hunden (71,4 %) wiesen eine getrübbte Synovia auf, der Proteingehalt lag zwischen 2,0-5,8 g/dl (M 3,7 g/dl).

Weitere Untersuchungen der Synovia mit negativem Ergebnis waren: Eine mikrobiologische Untersuchung (21/21), eine Untersuchung auf 16sRNA (20/21) und eine Anaplasmen PCR (1/21).

Bei 4/21 Hunden (19 %) erfolgte eine erneute Punktion aufgrund eines Rezidivs (Hund 4, 9, 10, 16). Diese ergab eine Zahl kernhaltiger Zellen von 10-70 Zellen/400er Vergrößerung (M 38,5/400er) mit einem Anteil neutrophiler Granulozyten von 50-95 % (M 75 %).

Tabelle 18: Synoviabefunde der Hunde mit IPA-I (n=21).

Nr.	Anzahl punktierter Gelenke	Anzahl Gelenke: ZZ↑, >5% neutrophile Granulozyten	Zahl kernhaltiger Zellen / μ l, /400er Vergrößerung (v. Syn.)	Neutrophile Granulozyten (%) (v. Syn.)	Protein-gehalt (g/dl) (v. Syn.)
1	4	4	>25/400er	>50	3,5
2	6	6	5-18/400er (M 10,8)	50-80 (M 145)	n.d
3	4	3	60-90/400er (M 72)	70-80 (M 73,3)	3,2
4	4	4	675-15000/ μ l (M 4525), >30/400er	>90	3,0-4,05 (M 3,2)
5	6	6	5650/ μ l 5-20/400er (M 10,3)	50-90 (M 76,3)	3,8
6	4	4	2000-15300/ μ l (M 7550)	30-40 (M 35)	4,0-5,8 (M 4,8)
7	4	4	10-40/400er (M 35)	30-60 (M 45)	n.d
8	6	2	2-10/400er (M 8)	10	2,6
9	4	3	10-20/400er (M 16,7)	60-80 (M 68,3)	3,4
10	7	3	0-25/400er (M 18,3)	10	n.d
11	6	6	5-20/400er (M 12,3)	10-90 (M 42,2)	3,1
12	7	3	0-10/400er (M 6)	20-30 (M 25)	2,8
13	6	6	15889/ μ l 20-120/400er (M 62)	90	3,6
14	6	4	8-30 (M 19,25)	50	n.d
15	6	6	40-50 (M 43)	70-80 (M 73,3)	n.d
16	7	7	2275/ μ l	39-97 (M 69,3)	3,8
17	5	5	10-30/400er (M 19)	50	2,9
18	7	6	2-25/400er (M 7,8)	30-50 (M 35)	3,4
19	5	5	14560-32084/ μ l (M 20540) 12-100/400er (M 58,7)	90	4,1
20	6	6	2000-4400/ μ l (M 2716) 10-100/400er (M 45,9)	90	4,5-5,5 (M 5)
21	5	4	10-40/400er (M 20)	80	n.d

Nr., Patientennummer; M, Median; > größer; n.d, nicht durchgeführt; v. Syn., bei veränderter Synovia; ZZ, Zellzahl

4.2.6 Weiterführende Untersuchungen

4.2.6.1 Infektionserreger

Bei allen 21 Hunden wurde eine *Anaplasma phagocytophilium* PCR und *Borrelia burgdorferi* AK C6-Bestimmung aus EDTA/Serum durchgeführt. Eine *Babesia canis* PCR erfolgte bei 12/21 Hunden (57,1 %), eine Serologie (ELISA/IFAT) bei 5/21 Hunden (23,8 %). Weitere Untersuchungen waren: *Ehrlichia canis* IFAT/ELISA (9/21; 42,8 %), *Ehrlichia canis* PCR (2/21; 9,5 %), *Leishmania infantum* PCR 4/21; 19,0 %), *Leishmania infantum* IFAT/ELISA (6/21; 28,6 %), *Bartonella henselae* (2/21; 9,5 %), Dirofilarien Ag ELISA (3/21; 14,3 %), Knott-Test (2/21; 9,5 %), *Hepatozoon canis* (1/21; 4,8 %). Eine genaue Auflistung der Befunde befindet sich in Tabelle 19.

Tabelle 19: Tests auf Infektionserreger bei Hunden mit IPA-I (n=21).

Nr.	<i>Anaplasma phagocytophilium</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Leishmania infantum</i>	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Babesia canis</i>	Weitere	Ausland
1	PCR: negativ, HTA: AK ELISA negativ (<1:40)	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	HTA: IFAT: negativ (<1:32)	HTA: AK negativ	HTA: AK ELISA: negativ (8,97 TE)	Dirofilarien Ag: negativ	Italien
2	PCR: negativ HTA: AK ELISA negativ (<1:40),	AK C6 qualitativ ELISA: negativ HTA: AK negativ	PCR negativ HTA: ELISA: 0,96 LE (fraglicher Bereich)	HTA: AK negativ	PCR: negativ	<i>Bartonella henselae</i> : PCR negativ Dirofilarien Ag: negativ Mikrofilari en PCR: negativ HTA: <i>Hepato- zoon canis</i> PCR: negativ	Süd- Frank- reich
3	PCR: negativ	AK C6 qualitativ	-	-	-	-	-

Ergebnisse

Nr.	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Leishmania infantum</i>	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Babesia canis</i>	Weitere	Ausland
		ELISA: negativ					
4	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ HTA: AK negativ	-	-	-	-	-
5	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	IFAT: negativ (<1:32) PCR: negativ	IFAT: negativ (<1:40)	IFAT: negativ	Knott- Test: negativ, Dirofilarien Ag: negativ	Spanien
6	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	-	PCR: negativ	-	-
7	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	IFAT: negativ (<1:32)	IFAT: negativ (<1:40)	PCR: negativ	-	Spanien
8	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	PCR: negativ	-	-	-
9	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	-	PCR: negativ	-	-
10	PCR: negativ HTA: IFAT: negativ (<1:50)	HTA: AK C6 qualitativ ELISA: negativ	HTA: AK ELISA: negativ (0,1 TE)	HTA: AK negativ	HTA: ELISA negativ (0,1TE)	HTA: Dirofilarien ELISA: negativ	-
11	PCR: negativ	AK C6 qualitativ	-	-	PCR: negativ	-	-

Ergebnisse

Nr.	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Leishmania infantum</i>	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Babesia canis</i>	Weitere	Ausland
		ELISA: negativ					
12	HTA: PCR negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	HTA: AK negativ	PCR: negativ	-	-
13	HTA: PCR negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	HTA: PCR negativ	HTA: PCR negativ	HTA: Myko- plasmen negativ	Öster- reich
14	HTA: AK ELISA: negativ	HTA: AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	HTA: AK negativ	-	-	-
15	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	-	PCR: negativ	<i>Bartonella henselae</i> : PCR negativ	-
16	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	IFAT: negativ (<1:32)	IFAT: negativ (<1:40)	PCR: negativ	-	Ru- mänien
17	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	-	PCR negativ	-	-
18	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	-	PCR: negativ	-	-
19	HTA: AK ELISA 11 TE (grenzwerti g)PCR negativ	HTA: AK C6 qualitativ ELISA: negativ	-	HTA: AK negativ	HTA: AK ELISA negativ	-	-
20	PCR: negativ	AK C6 qualitativ	PCR: negativ	PCR: negativ	PCR: negativ	-	Italien

Nr.	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>Leishmania infantum</i>	<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Babesia canis</i>	Weitere	Ausland
		ELISA: negativ					
21	PCR: negativ	AK C6 qualitativ ELISA: negativ PCR: negativ	-	-	-	-	-

AK, Antikörper; Ag, Antigen; HTA, Haustierarzt; PCR, Polymerasekettenreaktion

4.2.6.2 Mikrobiologische Untersuchungen (ausgenommen Synovia)

Bei allen 21 Patienten wurde eine mikrobiologische Untersuchung des Harns durchgeführt. Die Anfertigung einer Blutkultur erfolgte bei 20/21 Hunden (95,2 %) der Studienpopulation. Alle Proben wiesen negative Resultate auf.

4.2.6.3 Immunologische Untersuchungen

Ein direkter Coombs Test wurde bei 8/21 (38,1 %), ein Test auf ANA bei 7/21 (33,3 %) und ein Test auf Tc-gebundene AK bei 6/21 Hunden (28,6 %) durchgeführt. Hund 1 wies einen positiven Test auf Tc-gebundene AK auf. Alle weiteren Ergebnisse waren negativ.

4.2.6.4 Echokardiografie

Eine Echokardiografie erfolgte bei 3/21 Hunden (14,3 %). Bei allen Tieren wurden physiologische Befunde erhoben. Es gab keine Hinweise auf eine Endokarditis.

4.2.6.5 Punktion Knochenmark

Bei 2/21 Hunden (9,5 %) (Hund 8 und 12) wurde Knochenmark mittels Punktion gewonnen und untersucht. Es handelte sich bei beiden Hunden um ein normozelluläres Knochenmark mit Normoplasie aller Reihen. Hund 8 erhielt eine zusätzliche Leishmanien PCR aus dem Knochenmark. Es konnte kein Erreger nachgewiesen werden.

4.2.6.6 Lymphknoten

Eine Punktion der Lymphknoten erfolgte bei Hund 8 mit physiologischem Ergebnis. Es gab keine Hinweise auf ein Lymphom oder eine Lymphadenitis.

4.2.6.7 Liquorpunktion

Eine Liquorpunktion und Untersuchung erfolgte bei 4/21 Hunden (19 %) mit dolenter Wirbelsäule/Halsbiegeschmerz. Sowohl die Zellzahl als auch der Proteingehalt waren bei allen Hunden physiologisch. Die Zellzahl lag zwischen 0,33-1,67/ μ l (M 0,67/ μ l), das Liquorprotein zwischen 0,16-0,31 g/l (M 0,17 g/l).

4.2.6.8 Hautbiopsie

Bei Hund 4 wurde eine Hautbiopsie aufgrund einer ulzerativen Hautveränderungen am mukokutanen Übergang der Lefze entnommen. Es gab keinen Hinweis auf eine autoimmune Hauterkrankung, insbesondere auch Lupus-verdächtige Veränderungen fanden sich nicht. Es handelte sich um eine eitrige eosinophile Dermatitis.

4.3 Therapie

Von 21 Patienten wurden 16 Tiere stationär aufgenommen. Die mediane Dauer des Aufenthaltes belief sich auf 6 Tage (1-8 Tage). Vier Hunde wurden zweimal stationär aufgenommen: Hund 4 (Tag 630), Hund 9 (Tag 654), Hund 12 (Tag 11), Hund 15 (Tag 19).

4.3.1 Initiale Therapie

Therapeutisch kamen bis zum Erhalt der Untersuchungsergebnisse zunächst Antibiotika, meist Doxycyclin (16/21, 76,2 %), gefolgt von Amoxicillin/Clavulansäure (4/21, 19 %) und Cephazolin (1/21, 4,8 %), zum Einsatz. Bei 2/21 Hunden (9,5 %) wurde die Therapie mit Doxycyclin aufgrund erhöhter Leberwerte abgebrochen.

Nach Gelenkpunktion erfolgte eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon mit ca. 1 mg/kg/d bei allen Hunden. Ein zusätzliches Immunsuppressivum/Zytostatikum erhielten 7/21 Hunde (33,3 %) bereits innerhalb von 2-11 Tagen nach Therapiebeginn (M 5 Tage). Darunter erhielten 5/21 Hunde Leflunomid (23,8 %), 2/21 Hunden (9,5 %) Ciclosporin und 1/21 Hunden (4,8 %) MMF. Die genauen Dosierungen je Zeitpunkt finden sich in Anhang 1.

Während des stationären Aufenthaltes erhielten 15 Hunde (71,4 %) Vollelektrolytlösungen, z.T mit Kaliumzusatz zwischen 1-7 Tage (M 5).

Bei 7 der 15 Hunde (46,6 %) wurde die Infusion mit den Schmerzmedikamenten Fentadon, Ketamin und Lidocain ergänzt.

Weitere eingesetzte Schmerzmittel waren: Metamizol (18/21, 85,7 %), Buprenorphin (4/21, 19 %), Tramadol (2/21, 9,5 %), Meloxicam und Cimicoxib (jeweils 1/21, 4,8 %). NSAIDs wurden vor Start des Prednisolons abgesetzt.

Neunzehn Patienten (90,4 %) erhielten zu Beginn und unter Therapie mit Prednisolon den Protonenpumpeninhibitor Omeprazol. Fünf Hunde (23,8 %) erhielten zusätzlich Sucralfat.

4.3.2 Therapie im Verlauf

4.3.2.1 Therapie Rezidive

Bei 8/21 Hunden (38,1 %) kam es zum Rezidiv (Hund 4, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16). Die Spanne bis zum erneuten Auftreten von Symptomen lag zwischen 11 und 651 Tagen (M 131 Tage). Bei Hund 4 traten 2 Rezidive auf (Tag 19, 630). Von den 9 auftretenden Rezidiven bei 8 Hunden traten 5 (62,5 %) nach Beendigung der Therapie auf. Hunde, die noch unter Behandlung waren, erhielten Prednisolon in einer Dosierung von 0,4 mg/kg/d-1 mg/kg/d (M 0,5 mg/kg/d). Eine detaillierte Auflistung befindet sich in Tabelle 20.

Tabelle 20: Rezidive bei Hunden mit IPA-I (n=8).

Nr.	Symptome bei Vorstellung	Tage nach Erstvorstellung	Medikamente (Dosierung zum ZP des Rezidivs)	Therapieanpassung
4	Rezidiv 1: Lahmheit Hintergliedmaße, vermehrt, warme Gelenke, Gelenkschwellung Rezidiv 2: Schmerzen beim Öffnen des Kiefers, Fieber (40,0 °C), Apathie, Inappetenz	1. 19 2. 630	1. Prednisolon 0,3 mg/kg 2x/d 2. Keine (abgesetzt seit 1 Jahr)	1. Leflunomid (2 mg/kg 1x/d) 2. Ciclosporin (4 mg/kg 1x/d), Dexamethason (0,5 mg/kg 1x/d) und Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
7	Wechselnde Lahmheit	111	Keine (abgesetzt seit 1 Monat)	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
9	Probleme beim Aufstehen, Fieber (39,5 °C), Apathie	651	Keine (abgesetzt seit 1,5 Jahren)	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
10	Wechselnde Lahmheit, Fieber (40,2 °C), Apathie	131	Keine (seit 4 Monaten)	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
11	Fieber (40,6 °C)	33	Prednisolon (0,25 mg/kg 2x/d)	Prednisolon erhöht (0,5 mg/kg 2x/d)
12	Lahmheit Hintergliedmaße, Fieber (39,9 °C), Dolenz, Apathie, kann	11	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)

Nr.	Symptome bei Vorstellung	Tage nach Erstvorstellung	Medikamente (Dosierung zum ZP des Rezidivs)	Therapieanpassung
	schwer Aufstehen/Hinlegen, Apathie			
15	Lahmheit wechselnd, Fieber (40,2 °C), steifer Gang	19	Prednisolon (0,2 mg/kg 2x/d)	-
16	Lahmheit Vordergliedmaße, Fieber (40,0 °C), steifer Gang, dolente Gelenke, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	224	Keine (abgesetzt seit 2 Monaten)	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)

Nr., Patientennummer; ZP, Zeitpunkt; d, Tag

4.3.2.2 Therapie von weiteren Komplikationen

Während der Therapie traten Komplikationen bei 9/21 Tieren auf (42,9 %). Bei 8 Hunden (38,1 %) waren diese mit dem Gastrointestinaltrakt assoziiert. Im Verlauf der Therapie traten Diarrhoe und/oder Vomitus auf. Hund 19 entwickelte unter immunsuppressiver Behandlung eine Pankreatitis. Als Therapie bei gastrointestinalen Problematiken wurden zusätzlich Enterogelan® (4/21; 19 %), Metoclopramid (5/21; 23,8 %), Maropitant (2/21; 9,5 %), Vollelektrolytlösungen, z.T mit Kaliumzusatz (4/21; 19 %), Sucralfat (2/21; 9,5 %) und/oder Omeprazol (5/21; 23,8 %) eingesetzt. Das Prednisolon wurde bei 6/21 Hunden (28,6 %) schneller gesenkt (Hund 3, 10, 12, 15, 19, 20) und bei 2/21 Hunden (9,5 %) teilweise tageweise ausgesetzt (Hund 10, 19) (siehe Anhang 1). Bei Hund 10 konnte die Gabe zeitweise nur mittels subkutaner Injektion fortgesetzt werden. Hund 21 entwickelte unter Therapie eine infizierte Wunde im palmaren Bereich des Metakarpus der rechten Vordergliedmaße, diese wurde mittels chirurgischer Exzision, Débridement und Lavage versorgt. Kein Hund wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums euthanasiert. Weitere Nebenwirkungen des Prednisolons (Polyurie/Polydipsie: 19/21, 90,5 %; Polyphagie 15/21, 71,4 %; Calcinosis cutis: 1/21, 4,8 %) besserten sich unter Reduktion des Prednisolons im Verlauf. Alle Hunde standen zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch unter Therapie mindestens eines Immunsuppressivums/Zytostatikums.

4.4 Verlaufsstudie

4.4.1 Proben

Pro Patient wurden zwischen 4 und 16 Proben (M 7 Proben) gesammelt und ausgewertet. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 10 und 720 Tagen (M 55 Tage).

Die Zeitpunkte der Probenentnahmen variierten zwischen den verschiedenen Tieren. Bei allen Hunden erfolgte eine Probenentnahme zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (T0). Von 14/21 Hunden (66,6 %) konnten Proben an T1-T4 gesammelt werden. Bei 20/21 Patienten (95,2 %) erfolgten Messungen am Tag 2-7 (T1) und Tag 8-14 (T2). Bei einem Hund war keine Messung an T1 und T2 möglich. Neunzehn von 21 Hunden (90,5 %) wurden in Woche 3-4 (T3) und 16/21 Hunden (76,2 %) in Woche 5-8 (T4) nachuntersucht (Tabelle 21). Über diese Zeiträume hinaus wurden bei 12/21 Hunden (57,1 %) Proben gemessen. Aufgrund der unterschiedlichen Entnahmezeitpunkte ab T4 konnten die Verläufe lediglich beschrieben werden. Die detaillierte Auflistung zu Entnahmezeitpunkten, den jeweiligen APP-Konzentrationen, Symptomen und Medikamenten befindet sich in Anhang 1.

Tabelle 21: Zeitpunkte der Probenentnahme bei Hunden mit IPA-I (n=21).

Zeitpunkt	T0 (Tag 0)	T1 (Tag 2-7)	T2 (Tag 8-14)	T3 (Woche 3-4)	T4 (Woche 5-8)
Anzahl der Hunde	21/21	20/21	20/21	19/21	16/21

T, Zeitpunkt

4.4.2 Verlaufsuntersuchungen

4.4.2.1 C-reaktives Protein

T0-T1 (20 Hunde): Alle Hunde wiesen eine erhöhte CRP-Konzentration von >10 mg/l an T0 (alle Hunde symptomatisch) auf. Es handelte sich um nicht normalverteilte Daten. Der Median lag bei 97,1 mg/l (16,3-169,0 mg/l) und insgesamt 10/21 Hunden (47,6 %) hatten Werte >100 mg/l. Fünf von 20 Hunden (25 %) fielen bereits an T1 unter den Referenzwert (M 26,6 mg/l; 3,5-149,9 mg/l). Die Konzentrationsunterschiede von T0 zu T1 waren statistisch nicht signifikant ($p=0,31$).

Vorbehandelte Hunde (15/21; 71,4 %) wiesen keine signifikant unterschiedlichen CRP-Konzentrationen an T0 zu Hunden ohne Vorbehandlung auf ($p=0,21$).

T1-T2 (20 Hunde): An T2 lag der Median bei 7,4 mg/l (0,3-88,6 mg/l). Acht weitere Hunde erreichten den Referenzbereich und somit wiesen 13/20 Hunde (65 %) an T2 ein CRP im Referenzbereich (keine Symptome der IPA-I) auf. Sechs der 7 Hunde mit einem CRP oberhalb

des Referenzbereiches fielen mit der Konzentration von T1 zu T2 ab (CRP <15 mg/l bei 5/6). Der Konzentrationsabfall von T0 zu T2 war statistisch signifikant ($p=0,01$), während der Konzentrationsunterschied von T1 zu T2 nicht signifikant war ($p=0,09$).

T2-T3 (19 Hunde): Der Median an T3 betrug 3,0 mg/l (0,2-100,1 mg/l). Sechzehn von 19 Hunden (84,2 %) waren im Referenzbereich: davon 10 Hunde, die schon an T2 und weitere 6 Hunde, die an T3 <10 mg/l lagen. Ein Hund (Hund 4) stieg erneut auf 11,7 mg/l an. Zwei weitere Hunde, Hund 16 (CRP 12,2 mg/l) und Hund 21 (CRP 100 mg/l), wiesen weiterhin ein erhöhtes CRP auf. Der Konzentrationsunterschied von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant ($p=0,86$). Statistisch signifikant war der Konzentrationsunterschied von T0 zu T3 ($p<0,0001$).

T3-T4 (16 Hunde): Der Median an T4 betrug 1,8 mg/l (0,5-38,5 mg/l). Drei von 16 Hunden wiesen ein CRP >10 mg/l auf. Hund 11 wies ein Rezidiv (CRP 34,5 mg/l), Hund 19 eine Pankreatitis auf und Hund 21 (CRP 144,9 mg/l) war weiterhin erhöht. Der Konzentrationsunterschied des CRPs von T3 zu T4 war statistisch nicht signifikant ($>0,99$).

T0-T4 (16 Hunde): Bei allen Patienten konnte ein signifikanter Abfall des CRP-Wertes zwischen T0 und T4 verzeichnet werden ($p<0,0001$), (Abb. 3A). Die genauen Verlaufsmessungen sind in Abb. 4 dargestellt.

Rezidive:

Bei 8/21 Hunden (38,1 %) kam es zum Rezidiv (Hund 4, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16). Die Spanne bis zum erneuten Auftreten von Symptomen lag zwischen 11 und 651 Tagen (M 131 Tage). Bei Hund 4 traten 2 Rezidive auf (Tag 19, 630). Von den 9 Rezidiven bei 8 Hunden traten 5 (62,5 %) nach Beendigung der Therapie auf. Hunde, die noch unter Behandlung waren, erhielten Prednisolon in einer Dosierung von 0,4 mg/kg/d-1 mg/kg/d (M 0,5 mg/kg/d).

Alle Hunde (8/21; 38,1 %) zeigten zum Zeitpunkt des Rezidivs einen signifikanten Anstieg des CRPs ($p=0,01$) von median 2,4 mg/l (0,1- 36,2 mg/l) auf median 66,3 mg/l (19,9-159,4 mg/l). Nach Therapie-Neustart, Erhöhung der Dosis des Prednisolons bzw. Gabe eines 2. Immunsuppressivums, gingen die klinischen Symptome innerhalb von median 11,5 Tagen (2-90 Tage) zurück und das CRP fiel auf <10 mg/l ab. Hunde mit Rezidiven wiesen keine signifikant unterschiedlichen CRP-Werte an T0 im Vergleich zu Tieren ohne Rezidiv auf.

4.4.2.2 Albumin

T0-T1 (20 Hunde): Dreizehn von 21 Hunden (61,9 %) wiesen an T0 eine Alb-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches (28-36 g/l) auf. Es handelte sich um normalverteilte Daten.

Der Mittelwert an T0 betrug 26,1 g/l (SD±3,4 g/l). An T1 stieg das Alb bei 4/20 Hunden (20 %) in den Referenzbereich an (M 28,2 g/l; SD±3,3 g/l). Die Konzentration des Albs stieg von T0 zu T1 um 2,04 % (KI -4,04 bis -0,05, p=0,04). Vorbehandelte Hunde wiesen keine signifikant unterschiedlichen Alb-Konzentrationen an T0 zu Hunden ohne Vorbehandlung auf (p=0,51).

T1-T2 (20 Hunde): An T2 erreichten 3 weitere Hunde (15 %) den Referenzbereich. Der Mittelwert betrug 29,3 g/l (SD±2,6 g/l). Die Differenz von T1 zu T2 war statistisch nicht signifikant (p=0,215). Im Gegensatz zum Anstieg des Albs von T0 zu T2 (3,29 %; -5,03 bis -0,15; p<0,0001).

T2-T3 (19 Hunde): Zum Zeitpunkt T3 wiesen 17/19 Hunden (89,5 %) ein Alb im Referenzbereich auf. Der Mittelwert an T3 betrug 30,9 g/l (SD±2,4 g/l). Der Konzentrationsunterschied von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant (p=0,39).

T3-T4 (16 Hunde): Der Mittelwert an T4 betrug 30,7 g/l (SD±1,8 g/l). Vierzehn von 16 Hunden (87,5 %) wiesen ein Alb im Referenzbereich auf. Die Konzentrationsunterschiede von T3 zu T4 waren statistisch nicht signifikant (>0,99).

T0-T4 (16 Hunde): Die Messwerte für Alb stiegen um 4,15 % (-7,2 bis -1,03, p=0,006) im Verlauf signifikant von T0 zu T4 an (Abb. 3B). Die genauen Verlaufsmessungen sind in Abb. 4 dargestellt.

Rezidive: Die Alb-Konzentration zum Zeitpunkt der Rezidive lag zwischen 24,4-32,2 g/l (M 27,3 g/l). Bei 5/9 Rezidiven (55,5 %) wurde ein erniedrigtes Albumin zum Zeitpunkt des Rezidives gemessen. Hunde mit Rezidiven wiesen keine signifikant unterschiedlichen Mittelwerte des Albs an T0 im Vergleich zu Tieren ohne Rezidiv auf.

4.4.2.3 Haptoglobin

T0: Keiner der Hunde wies einen erhöhten Hp-Wert an T0 auf. Die initial gemessenen Konzentrationen lagen median bei 1,79 g/l (1,28-2,45 g/l). Eine Vorbehandlung hatte keinen Einfluss auf die Höhe des Hp (p=0,43).

T1-T4: Im Verlauf der Therapie wurden bei 20/21 Hunden (95,2 %) Hp-Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches von <3,00 g/l gemessen. Sowohl Anstiege als auch Abfälle waren zu den verschiedenen Zeitpunkten nicht signifikant (p>0,999).

Sieben von 21 Hunden (33,3 %) wiesen einen Anstieg der Hp-Konzentration im Verlauf von T0 zu T4, 14/21 Hunden (66,7 %) einen Abfall auf. Die Verläufe waren sehr heterogen. Die Differenzen des Hps zwischen T0 und T4 waren nicht statistisch signifikant ($p=0,93$), (Abb. 3 C).

Die höchste Konzentration, welche als Einzige über 3,00 g/l lag, betrug 3,03 g/l. Sie lag bei Hund 9 an T4 vor. Hp blieb ansonsten bei allen Patienten zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches. Die Verlaufsmessungen je Tier sind in Abb. 4 dargestellt.

Rezidive: Es ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsänderungen zum Zeitpunkt der Rezidive.

4.4.2.4 Leukozytenzahl

T0-T1 (20 Hunde): Zehn der 21 Hunde (47,6 %) wiesen eine Leukozytose an T0 (alle Hunde symptomatisch) auf (CRP bei 100% erhöht). Die initial gemessenen Leukozytenzahlen lagen bei median 15,5 G/l (6,7-64,7 G/l). An T1 lag der Median bei 20,8 G/l (9,1-62,2 G/l). Vierzehn von 20 Hunden wiesen eine Leukozytose auf (4/14 [28,6 %], CRP im Referenzbereich, keine Symptome). Der Konzentrationsunterschied von T0 zu T1 war statistisch nicht signifikant ($p=0,17$).

T1-T2 (20 Hunde): Der Median an T2 lag bei 19,3 G/l (6,7-73,4 G/l). Fünfzehn von 20 Hunden (75 %) wiesen eine Leukozytose auf (10/15 [66,7 %], CRP im Referenzbereich, keine Symptome).

Der Konzentrationsunterschied von T1 zu T2 war statistisch nicht signifikant ($p>0,99$).

T2-T3 (19 Hunde): Die Spanne der Leukozyten an T3 betrug 8,1-53,9 G/l (M 17,0 G/l). Zwölf von 19 Hunden (63,2%) wiesen eine Leukozytose auf (10/12 Hunden [83,3 %], CRP im Referenzbereich, keine Symptome). Der Konzentrationsabfall von T2 zu T3 war statistisch nicht signifikant ($p=0,74$).

T3-T4 (16 Hunde): Der Median der Leukozytenzahl an T4 betrug 12,8 G/l (7,0-37,5 G/l). Fünf von 16 Hunden (31,2 %) wiesen eine Leukozytose auf (4/5 [80 %] CRP im Referenzbereich, keine Symptome). Der Konzentrationsabfall von T3 zu T4 ($p>0,23$) war, wie auch der Abfall des CRPs, statistisch nicht signifikant. Signifikant war der Abfall der Leukozyten von T2 zu T4 mit einem p-Wert von $<0,001$.

T0-T4 (16 Hunde): Es konnte im Gegensatz zum CRP kein signifikanter Konzentrationsabfall zwischen T0 und T4 nachgewiesen werden ($p > 0,99$), (Abb. 3D). Die Verlaufsmessungen je Tier sind in Abb. 4 dargestellt.

Rezidive: Es ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsänderungen zum Zeitpunkt der Rezidive.

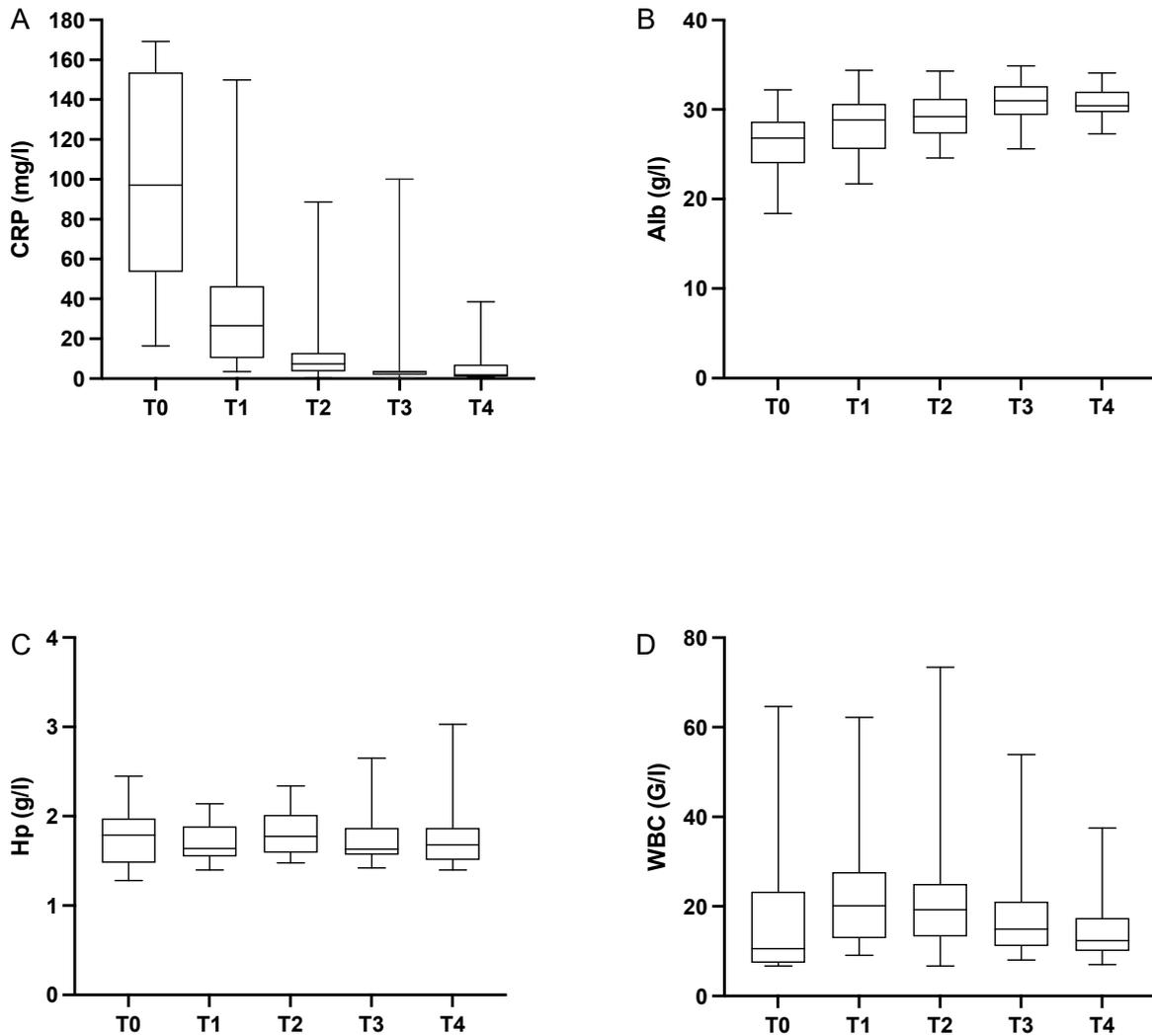


Abbildung 3: Box-Whisker-Plots des CRP (A), Alb (B), Hp (C) und WBC (D) an T0 (Tag 0), T1 (Tag 2-7), T2 (Tag 8-14), T3 (Woche 3-4) und T4 (Woche 5-8) bei 21 Hunden mit IPA-I, (CRP, C-reaktives Protein; Alb, Albumin; Hp, Haptoglobin; IPA-I, immunbedingte Polyarthritits Typ 1; T, Zeitpunkt; WBC, Leukozytenzahl).

4.4.2.5 Rezidive

Hund 4 wies insgesamt 2 Rezidive auf (Tag 19 und Tag 630). Nach initialem Abfall des CRPs von 87,5 mg/l auf 0,3 mg/l (T2) stieg das CRP am Tag 19 (T3) wieder auf 11,7 mg/l an. Alb war zu Beginn erniedrigt (28,5 g/l) und stieg bis Tag 13 (T2) auf 33 g/l an. Klinisch war der Hund am Tag 13 symptomfrei und wies am Tag 19 erneut Symptome der IPA-I auf. Ab Tag 19 wurde zusätzlich zum Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d) Leflunomid (2 mg/kg 1x/d) eingesetzt. Das 2. Rezidiv trat 630 Tage nach Erstvorstellung auf (CRP 157 mg/l; Alb von 27,3 g/l). Im Verlauf und nach Umstellung der Therapie auf Ciclosporin (4 mg/kg 1x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d) und Dexamethason (0,5 mg/kg 1x/d) fiel das CRP und stieg das Alb deutlich langsamer als beim vorangegangenen Rezidiv an (90 Tage). Es traten immer wieder Fieberepisoden und

Lahmheit im Verlauf des Rezidivs auf (CRP zu jedem Zeitpunkt erhöht). Am Tag 720 war der Hund symptomlos und das CRP betrug 5,6 mg/l.

Hund 7 wies am Tag 111 erneut Symptome der IPA-I auf (CRP 19,9 mg/l; Alb 30,2 g/l). Die Dosierung des Prednisolons wurde auf die initiale Dosierung (0,5 mg/kg 2x/d) erhöht. CRP fiel bis Tag 159 auf 5,8 mg/l ab. Die klinischen Symptome waren ab Tag 159 nicht mehr nachvollziehbar.

Hund 9 hatte einen Anstieg des CRPs (53,3 mg/l) und Abfall des Albs (27,1 g/l) zum Zeitpunkt des Rezidivs (Tag 651). Nach Therapieneustart, mit der initialen Dosis des Prednisolons (0,5 mg/kg 2x/d) und Leflunomid (2 mg/kg 1x/d), lagen sowohl Alb (30,1 g/l) und CRP (1,0 mg/l) innerhalb von 14 Tagen wieder im Referenzbereich (ab Tag 665 symptomlos).

Hund 10 wies ein Rezidiv am Tag 131 (CRP 159 mg/l; Alb 27,3 g/l) auf. Bei der Therapie des Rezidivs kam es zu gastrointestinalen Nebenwirkungen, sodass ab Tag 139 Leflunomid (2 mg/kg 1x/d) ergänzt und Prednisolon auf 0,1 mg/kg 1x/d gesenkt wurde. Ab Tag 145 hatte der Hund keine klinischen Symptome der IPA-I (CRP 3,9 mg/l, Alb 31,7 g/l).

Hund 11 hatte am Tag 33 ein Rezidiv (CRP 34,5 mg/l; Alb 30,1 g/l). Es erfolgte eine Dosiserhöhung des Prednisolons auf 0,5 mg/kg 2x/d. Ab Tag 37 war der Hund symptomlos (CRP 4,5 mg/l, Alb 29,9 g/l).

Hund 12 hatte einen Anstieg des CRPs am Tag 11 (T2) auf 148 mg/l (Alb 24,1 g/l). Klinisch traten erneut Fieber, Dolenz und Apathie auf. Es erfolgte die zusätzliche Gabe von Leflunomid (2 mg/kg 1x/d). Innerhalb der nächsten 2 Wochen (Tag 26, T3) fiel das CRP auf 2,1 mg/l, das Alb stieg auf 31,9 g/l. Der Hund war symptomlos.

Bei **Hund 15** musste aufgrund deutlich erhöhter Leberwerte Prednisolon auf 0,25 mg/kg 2x/d reduziert und Doxycyclin abgesetzt werden. Infolgedessen kam es zum Rezidiv (Tag 19, T3; CRP 30,1 mg/l). CRP fiel ohne den Einsatz eines zusätzlichen Medikamentes oder einer Dosiserhöhung des Prednisolons ab (Tag 21; CRP 3,4 mg/l). Klinisch blieb der Hund symptomlos bis Tag 79 (CRP 0,2 mg/l; Alb 34,0 g/l).

Hund 16 wurde am Tag 222 aufgrund eines Rezidives erneut vorstellig (CRP 79,2 mg/l; Alb 24, g/l). Es wurde eine erneute Therapie mit Prednisolon (0,5 mg/kg 1x/d) begonnen. Alb stieg bis Tag 228 auf 29,2 g/l an, CRP fiel nur auf 26,2 mg/l ab. Der Hund hatte weiterhin

Fieber und vermehrt warme Gelenke. Es erfolgte der zusätzliche Einsatz von Leflunomid (2 mg/kg 1x/d).

Die Symptome gingen bis Tag 245 zurück (CRP 6,8 mg/l; Alb 30,3 g/l).

4.4.2.6 Weitere Besonderheiten der Einzelverläufe

Hund 8 hatte einen Abfall der Alb- Konzentration auf 27 g/l an Tag 10 (T2; CRP 7,5 mg/l). Es lagen keine Symptome der IPA-I vor, gastrointestinale Probleme (Vomitus, Diarrhö) standen im Vordergrund. Eine weitere Besonderheit war die Diskrepanz zwischen dem Auftreten von Symptomen (Lahmheit) der IPA-I und der Höhe des CRPs (9,6 mg/l) an Tag 32 (T4). Es erfolgte keine Anpassung der Therapie.

Hund 10 wies an T0 eine CRP-Konzentration von 148,9 mg/l und ein Alb von 24,3 g/l auf. Die Symptome der IPA-I gingen bis Tag 4 zurück. Aufgrund von starken gastrointestinalen Nebenwirkungen musste das Prednisolon nach 9 Tagen abgesetzt werden. Das CRP fiel weiter auf 13,6 mg/l (Tag 9, T2), während Alb nur von 26,1 g/l (Tag 4, T1) auf 26,8 g/l (Tag 9) anstieg.

Hund 19 wurde am Tag 35 (T4) aufgrund von Inappetenz, Vomitus und Diarrhö erneut vorgestellt. Das CRP stieg auf 49,7 mg/l (Alb 32,1 g/l). Die Diagnose Pankreatitis konnte gestellt werden. Das Prednisolon wurde für einen Tag ausgesetzt und anschließend auf 0,2 mg/kg 2x/d reduziert. Die Symptome der Pankreatitis verschwanden (Tag 45 [T4]: CRP 2,5 mg/l; Alb 30,9 g/l). Es kam zu keiner Verschlechterung der IPA-I.

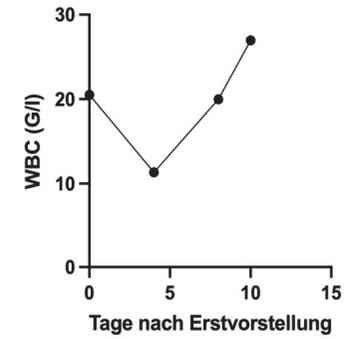
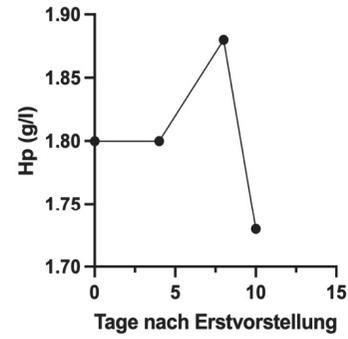
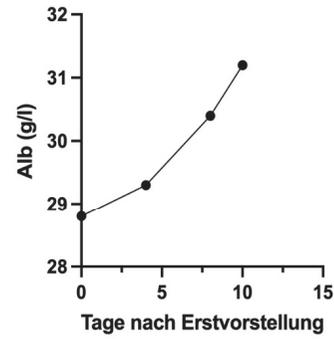
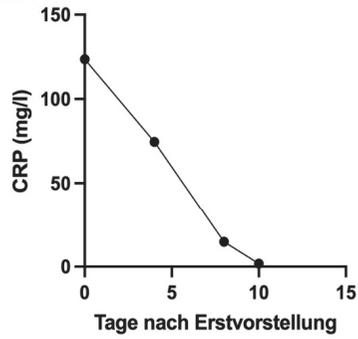
Hund 21 wies als einziger Hund einen sehr heterogenen Abfall des CRPs auf. An T0 lag das CRP bei 154,4 mg/l, Alb bei 31,0 g/l. Bis Tag 8 (T2) kam es nur zu einem geringen Abfall des CRPs auf 88,6 mg/l. Es erfolgte eine zusätzliche Gabe von Leflunomid (2 mg/kg 1x/d). Am Tag 17 (T3) stieg das CRP erneut auf über 100 mg/l (144,9 mg/l), Alb fiel auf 25,6 g/l.

Klinisch zeigte der Hund bis Tag 19 Apathie, Dolenz, Fieber, Lahmheit und geschwollene und vermehrt warme Gelenke, ab Tag 21 (CRP 100,1 mg/l; Alb 26,9 g/l) bis Tag 28 (CRP 89,4 mg/l; Alb 27,3 g/l) Fieber. Die weiteren Symptome der IPA-I waren zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachvollziehbar. Am Tag 28 (T3) wurde eine infizierte Wunde diagnostiziert und chirurgisch versorgt.

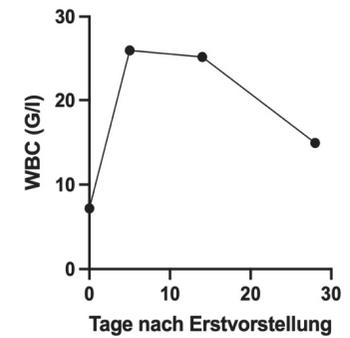
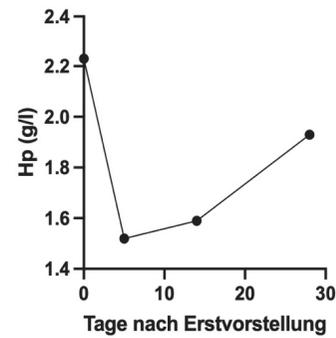
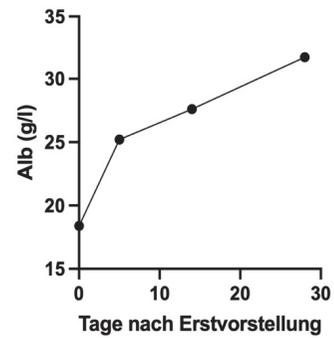
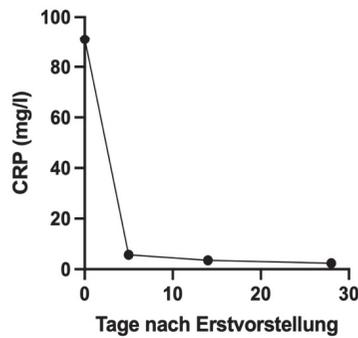
CRP sank bis Tag 45 (T4) auf 11,2 mg/l ab, Alb stieg auf 29,3 g/l. Erst am Tag 67 war der Referenzwert des CRP von 10 mg/l erreicht und der Hund war vollständig symptomlos.

Ergebnisse

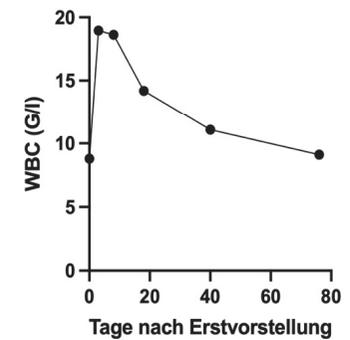
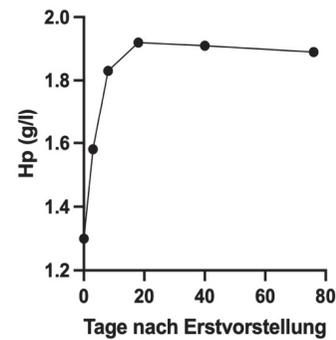
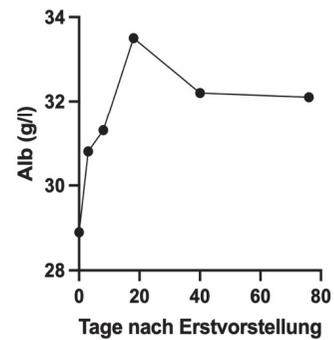
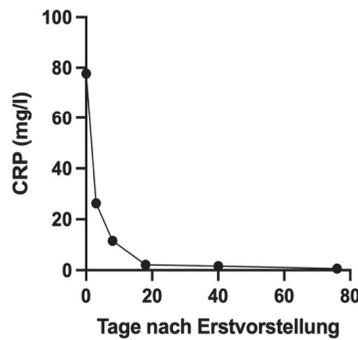
Nr.1



Nr. 2

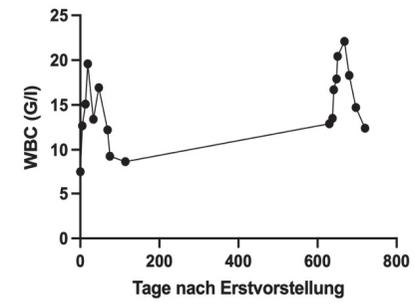
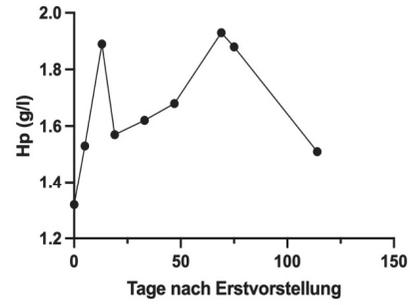
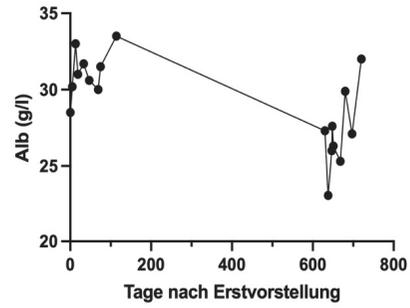
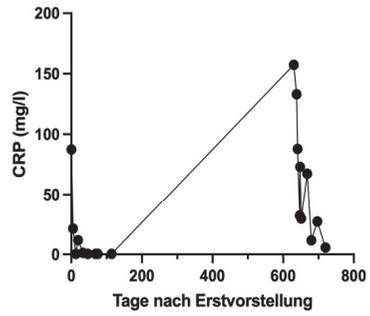


Nr. 3

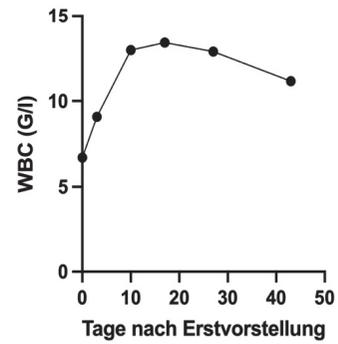
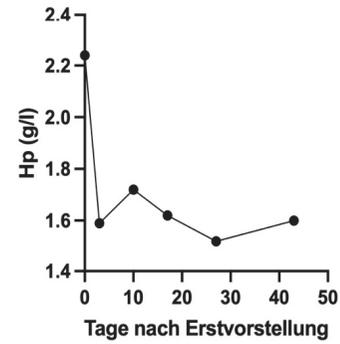
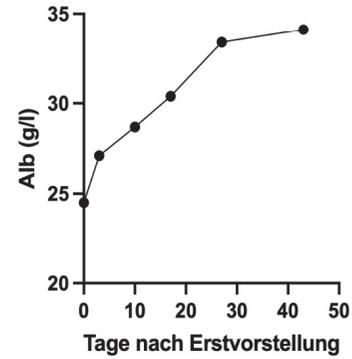
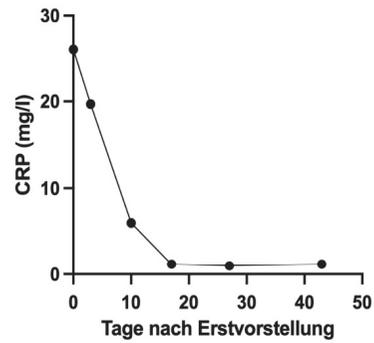


Ergebnisse

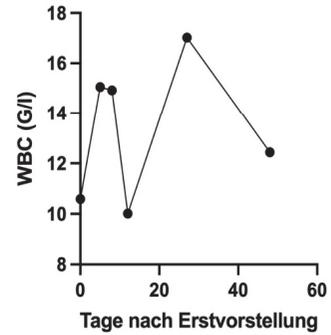
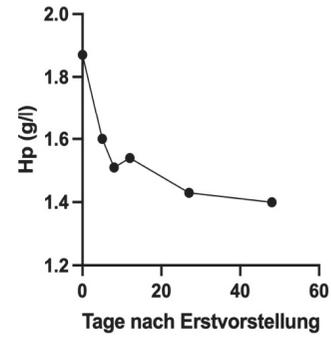
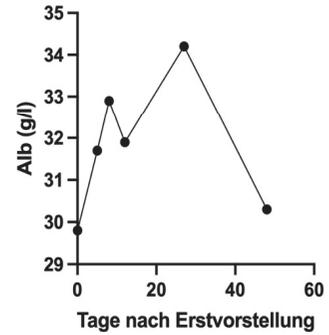
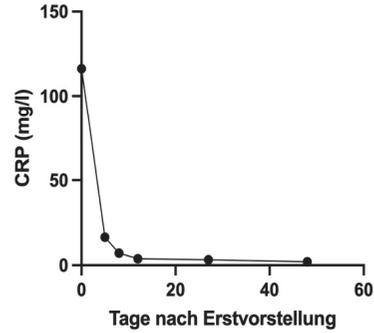
Nr. 4



Nr. 5

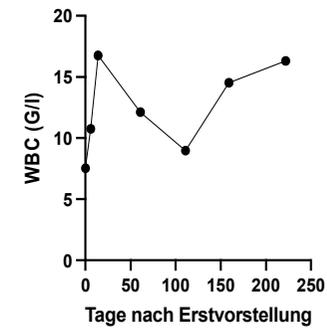
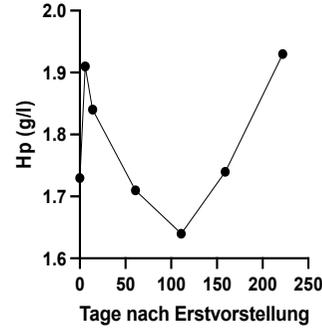
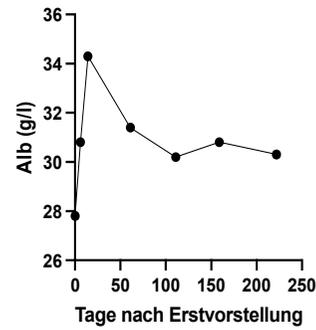
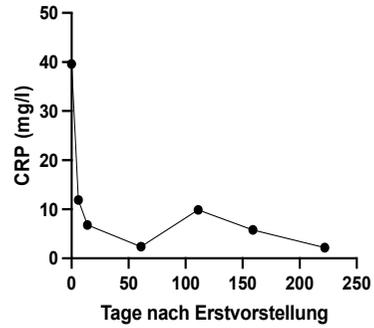


Nr. 6

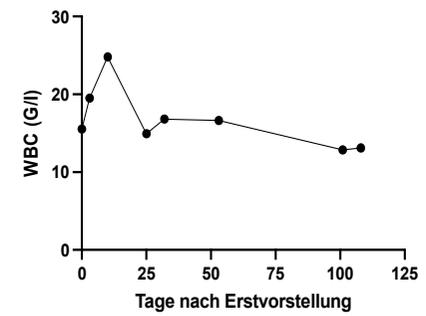
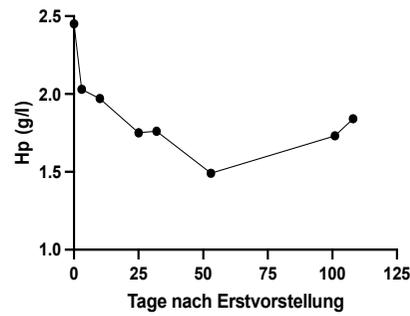
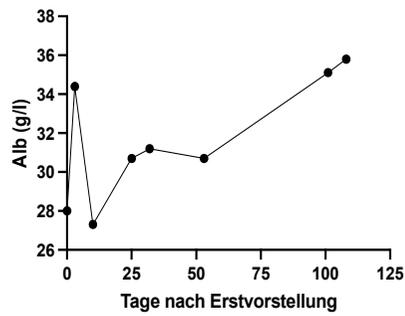
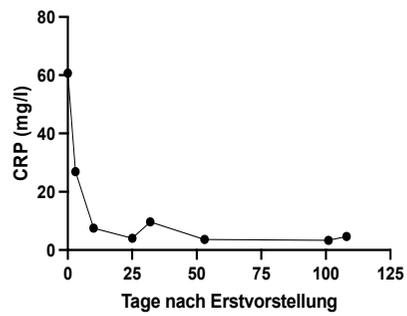


Ergebnisse

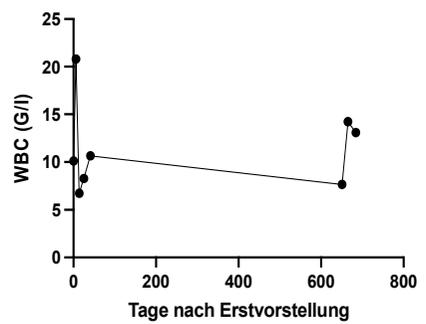
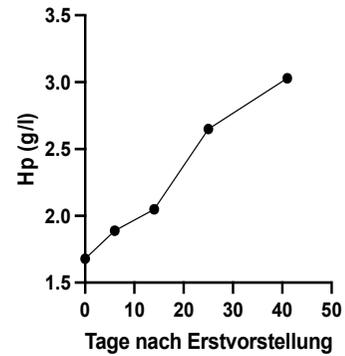
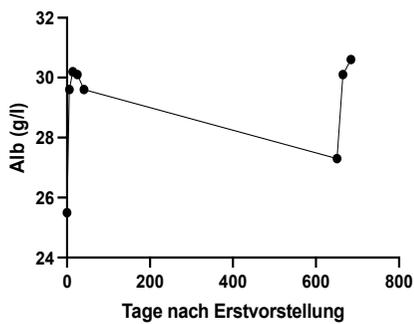
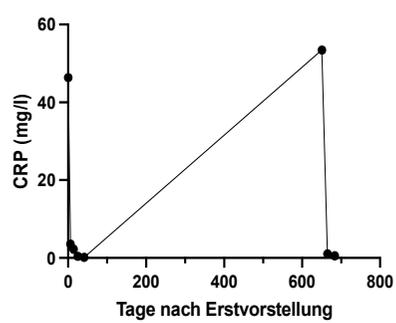
Nr. 7



Nr. 8

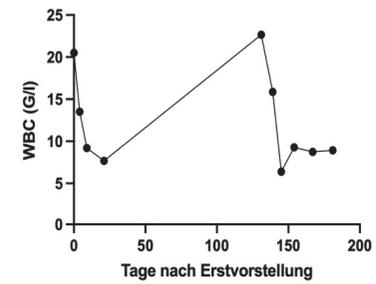
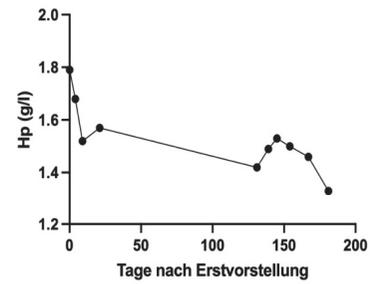
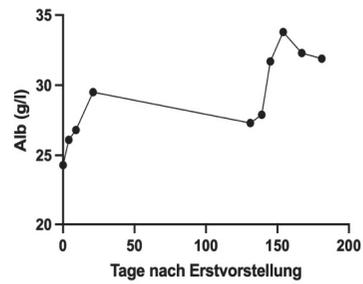
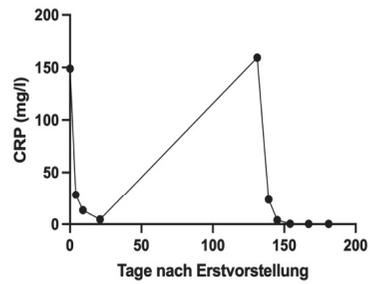


Nr. 9

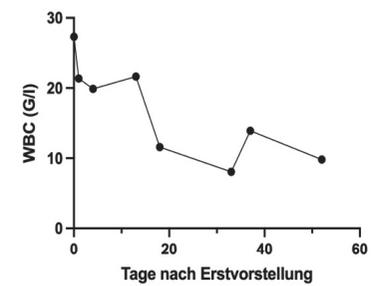
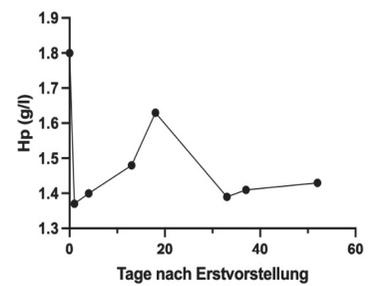
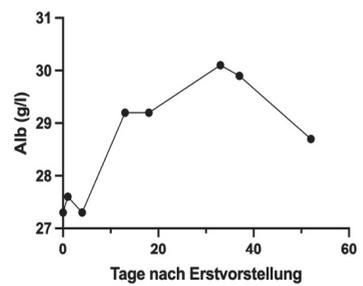
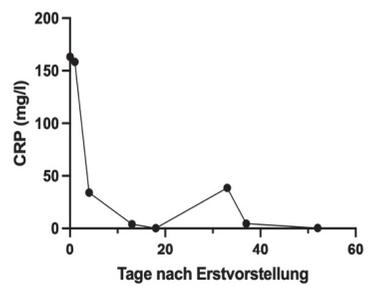


Ergebnisse

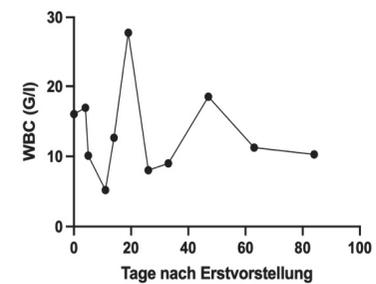
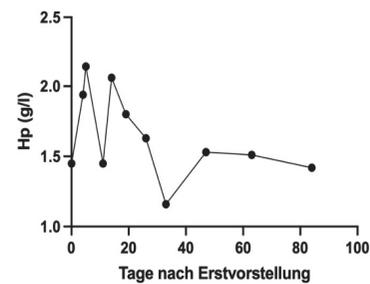
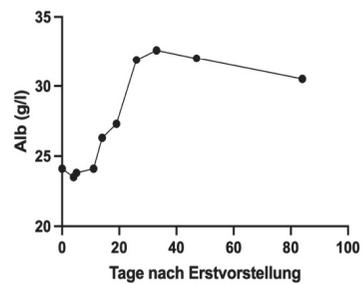
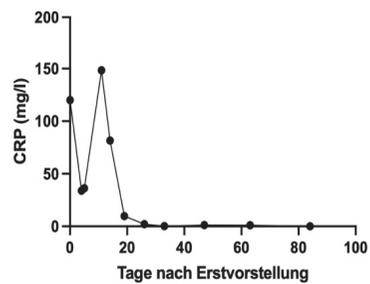
Nr. 10



Nr. 11

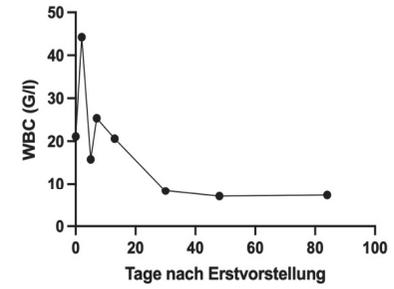
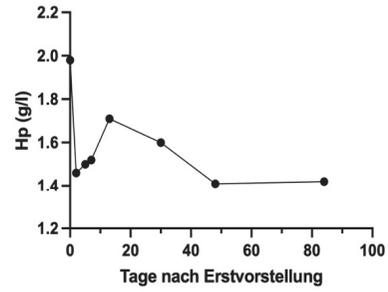
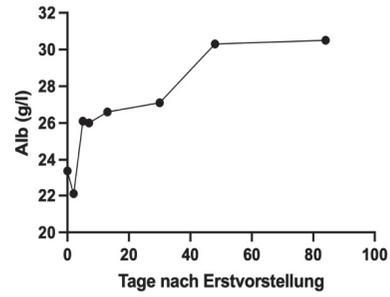
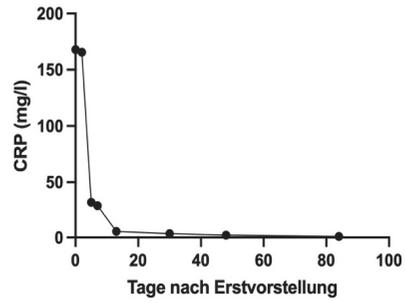


Nr. 12

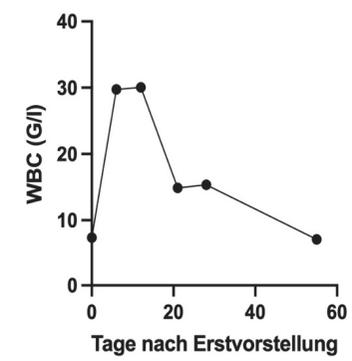
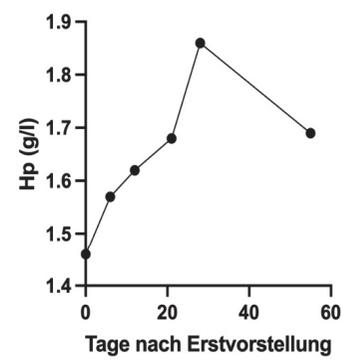
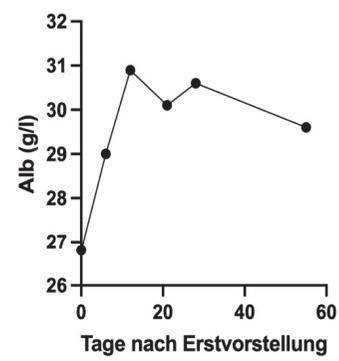
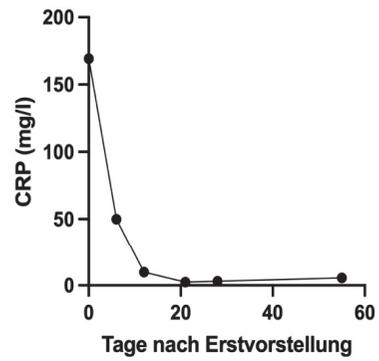


Ergebnisse

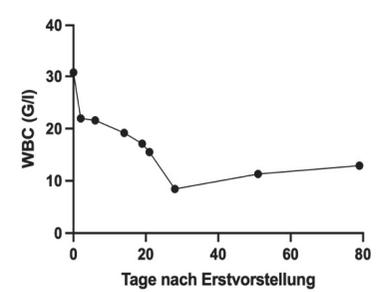
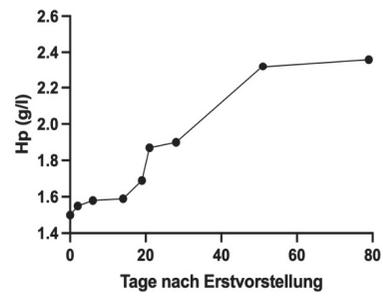
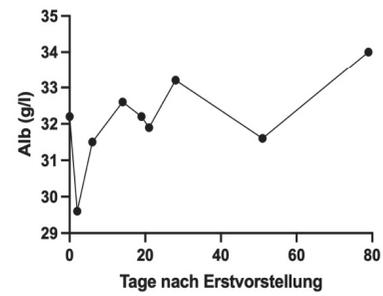
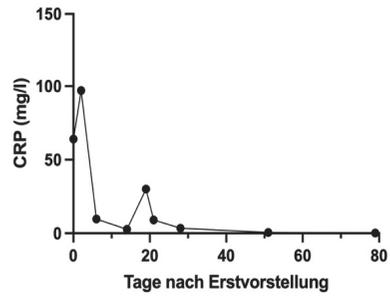
Nr. 13



Nr. 14

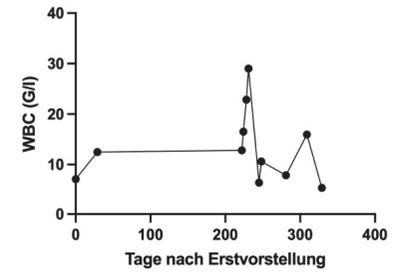
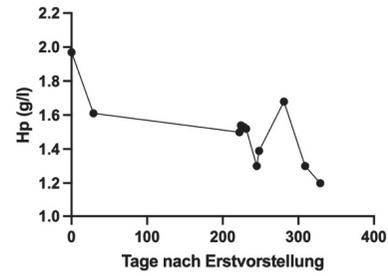
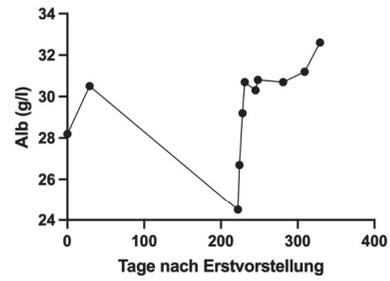
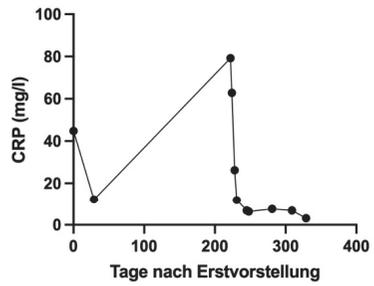


Nr. 15

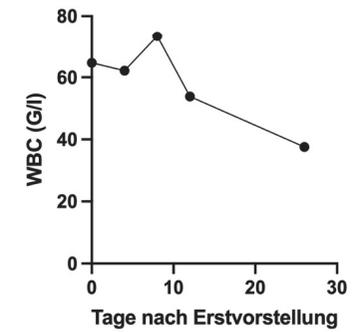
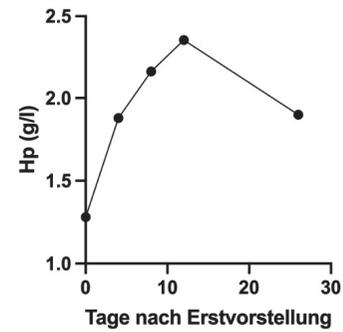
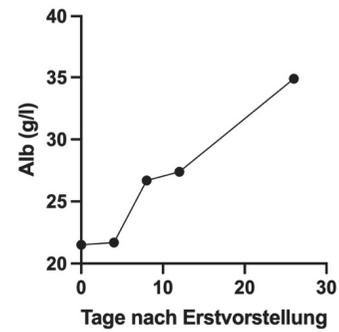
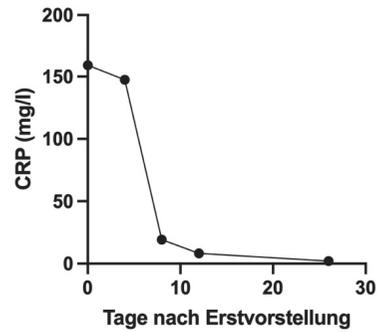


Ergebnisse

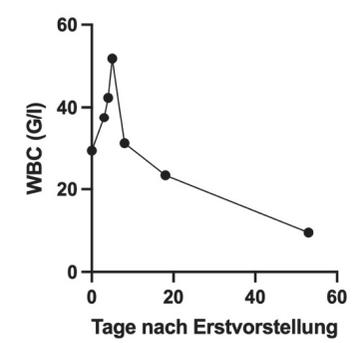
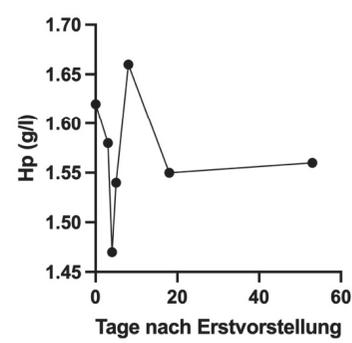
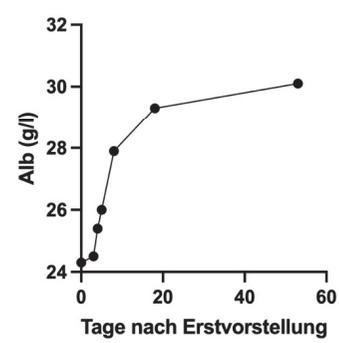
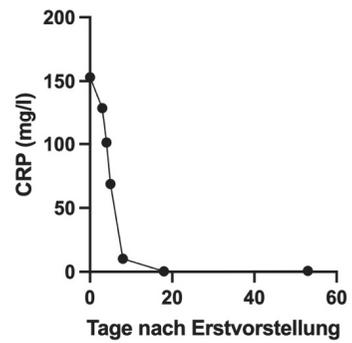
Nr. 16



Nr. 17

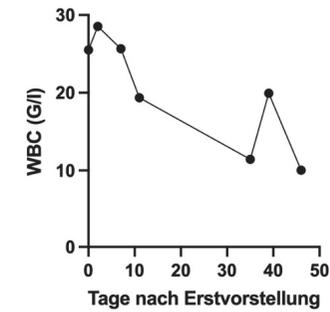
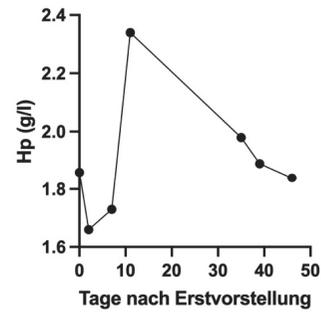
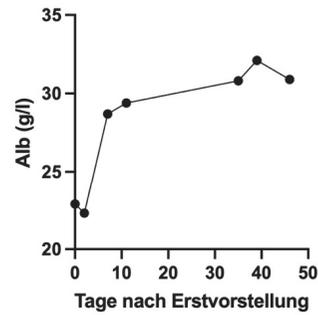
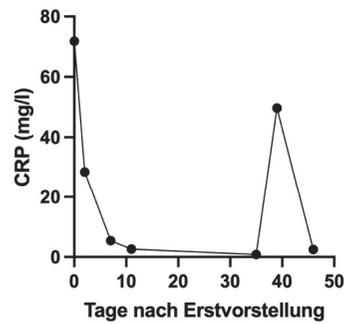


Nr. 18

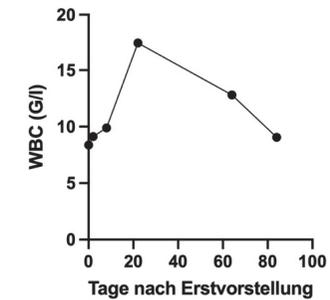
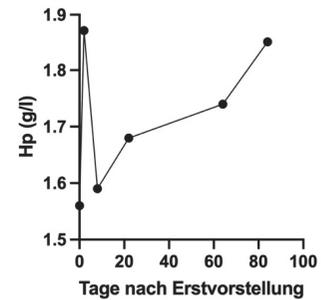
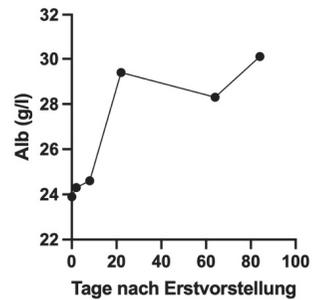
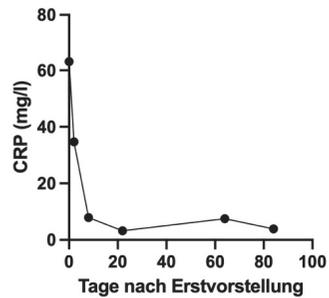


Ergebnisse

Nr. 19



Nr. 20



Nr. 21

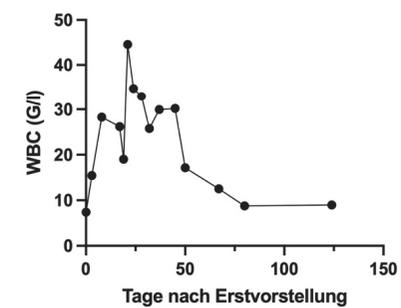
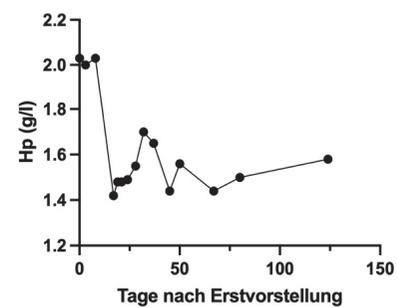
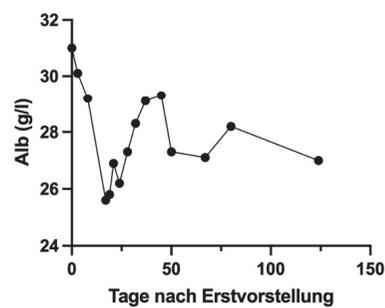
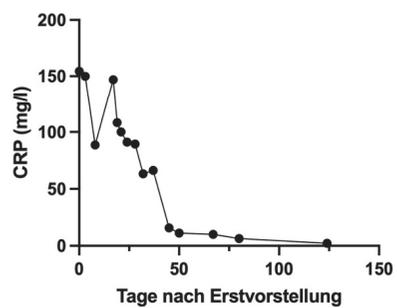


Abbildung 4: Verlaufsmessungen des CRPs, Albs, Hps und WBC bei 21 Hunden mit IPA-I (Nr., Patientennummer; CRP, C-reaktives Protein; Alb, Albumin; Hp, Haptoglobin; WBC, Leukozytenzahl; IPA-I, immunbedingte Polyarthrit Typ 1).

4.4.3 Korrelationen/Assoziationen der Akute-Phase-Proteine

4.4.3.1 Akute-Phase-Proteine und Fieber (T0)

Es lag eine sehr schwache, nicht signifikante Korrelation der Höhe des CRPs, des Albs, des Hps und der Höhe der Temperatur an T0 vor (CRP: $r_s = 0,111$, $p = 0,57$; Alb: $r_s = 0,112$, $p = 0,61$; Hp: $r_s = -0,039$, $p = 0,95$). Stieg die Konzentration des CRPs um 1 mg/l, erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Fieber um den Faktor 1,05 (OR 1,04; KI 1,033-1,064). Alle 13 Hunde (61,9 %) mit Hypoalbuminämie wiesen gleichzeitig Fieber an T0 auf.

Die Wahrscheinlichkeit, Fieber zu entwickeln erhöhte sich um den Faktor 0,7 (OR 0,710; KI 0,614-0,820) bei einem Abfall des Albs um 1 g/l. Beide Effekte waren mit einem p-Wert von $<0,0001$ hoch signifikant. Zwischen der Höhe des Hps und der Höhe der Temperatur gab es keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,71$).

4.4.3.2 Akute-Phase-Proteine und Lahmheit (T0)

Neunzehn von 21 Hunden (90,5 %) zeigten ein erhöhtes CRP und zugleich eine Lahmheit an T0. Ein Anstieg des CRPs um 1 mg/l führte zu einer um den Faktor 1,01 (OR 1,016; KI 1,009-1,023) erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Lahmheit zu entwickeln. CRP war mit einem p-Wert von $<0,0001$ hoch signifikant mit Lahmheit assoziiert. Dreizehn von 21 Hunden (61,9 %) wiesen eine Lahmheit bei gleichzeitiger Hypoalbuminämie auf. Eine Erniedrigung des detektierten Albs um 1 g/l erhöhte die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 0,75, eine Lahmheit zu entwickeln (OR 0,751; KI 0,659-0,856). Auch dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von $<0,0001$ hoch signifikant. Zwischen Hp und dem Auftreten einer Lahmheit gab es keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,54$).

4.4.3.3 Akute-Phase-Proteine und die Leukozytenzahl

Weiterhin wurde eine signifikante, aber schwache Korrelation zwischen dem CRP und der Leukozytenzahl über den gesamten Beobachtungszeitraum festgestellt ($r_s = 0,374$; $p < 0,0001$). Alb korrelierte signifikant schwach negativ mit der Leukozytenzahl ($r_s = -0,224$; $p = 0,007$). Die sehr schwache Korrelation zwischen Hp und der Leukozytenzahl war nicht signifikant ($r_s = 0,032$; $p = 0,76$).

4.4.3.4 Korrelationen der einzelnen Akute-Phase-Proteine untereinander

Die Konzentrationen von CRP und Alb im Serum korrelierten signifikant negativ über den gesamten Beobachtungszeitraum miteinander ($r_s = -0,607$; $p < 0,0001$). Sowohl zwischen CRP und Hp als auch zwischen Hp und Alb lag keine statistisch signifikante Korrelation vor

(CRP/Hp: $r_s = -0,077$, $p=0,34$; Alb/Hp: $r_s=0,055$, $p=0,51$). Die Korrelationen der verschiedenen APP untereinander sind in Abb. 5 dargestellt.

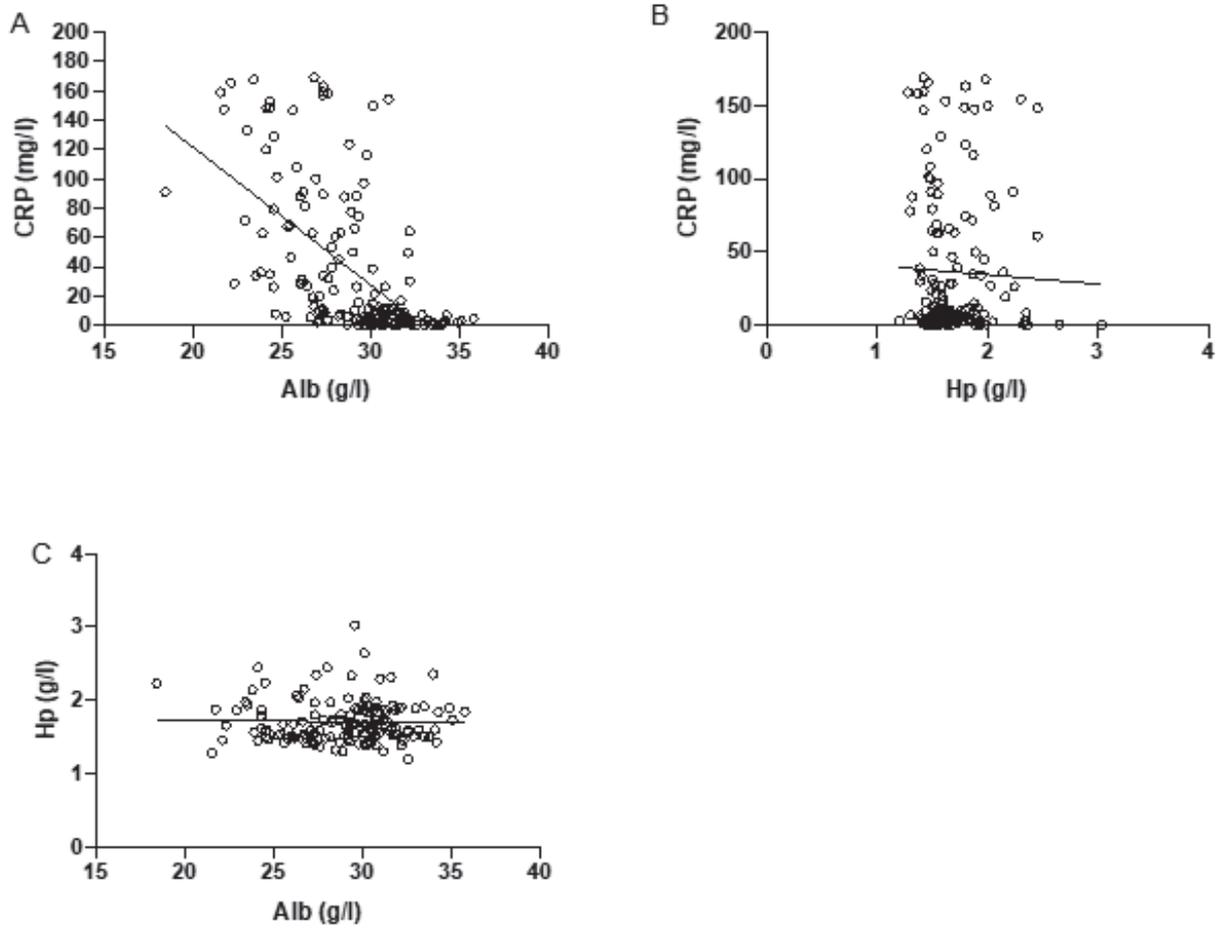


Abbildung 5: Streudiagramme zur Darstellung der Korrelationen zwischen den Akute-Phase-Proteinen CRP, Alb und Hp bei Hunden mit IPA-I (Beobachtungszeitraum gesamt). Die schwarze Linie stellt die Regressionsgerade dar (CRP, C-reaktives Protein; Alb, Albumin; Hp, Haptoglobin).

5 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die CRP-, Alb- und Leukozytenzahl-Verläufe bei 21 Hunden mit IPA-I untersucht und mit der individuellen klinischen Entwicklung verglichen. Es sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern sich diese als Biomarker bezüglich Diagnostik, Monitoring und Prognose eignen. Es wurde den aktuellen Empfehlungen zur Messung von APP-Profilen entsprochen und ein major APP (CRP), moderate APP (Hp) und ein negatives APP (Alb) in die Messungen einbezogen (Eckersall und Bell 2010). Bisher liegen keine publizierten Daten zur gleichzeitigen Messung von CRP, Alb und Hp im Verlauf der IPA-I des Hundes vor. Nur wenige Studien befassten sich mit CRP-Verläufen bei der IMPA (Taylor et al. 2020; Grobman et al. 2017; Kjelgaard-Hansen et al. 2006; Ohno et al. 2006).

5.1 Patientenpopulation

5.1.1 Signalement

Es liegen nur wenige Studien mit epidemiologischen Daten zur IPA-I des Hundes vor. In den meisten retrospektiven Studien zur IPA-I waren mittlere bis große Rassen am häufigsten betroffen. Im Hinblick auf eine Prädisposition von bestimmten Hunderassen gab es Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten beim Deutschen Schäferhund, dem Cocker Spaniel, dem Golden und Labrador Retriever, dem Irish Setter und dem American Eskimo Dog (Stull et al. 2008; Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004; Jacques et al. 2002; Bennett 1987b).

Aufgrund der geringen Fallzahl in unserer Studie konnte keine Aussage hinsichtlich der Überrepräsentation einzelner Rassen getroffen werden. Auch rasseabhängige Konzentrationsunterschiede der untersuchten APP konnten aufgrund der Vielzahl an Rassen in der kleinen Studienpopulation nicht untersucht werden. In den bisherigen Studien konnte keine Korrelation zwischen den Konzentrationen der APP und den vertretenen Rassen beschrieben werden.

In den meisten vorangegangenen retrospektiven Studien zur IPA-I gab es keine Geschlechtsprädisposition. Nur in einer Studie konnte ein gehäuftes Auftreten der PA bei weiblichen Tieren dokumentiert werden (Jacques et al. 2002). Beim Hund gibt es nach heutiger Studienlage keinen Geschlechtereinfluss auf das CRP (Kuribayshi et al. 2003; Yamamoto et al. 1994). Für Hp und Alb gibt es nach Wissen der Autorin diesbezüglich keine Studien. Im humanmedizinischen Bereich finden sich sowohl geschlechts- als auch altersabhängige Konzentrationsunterschiede und darauf angepasste Referenzintervalle (Weaving et al. 2016; Cartier et al. 2009; Abo-Hashem et al. 1991).

In der Literatur finden sich hauptsächlich junge bis mittelalte Hunde, die von der IPA-I betroffen sind. Stull et al. (2008) beschrieben ein Auftreten bei mittelalten bis älteren Hunden. Das mediane Alter in unserer Patientenpopulation lag bei 4 Jahren und korrelierte mit den Altersangaben in den meisten anderen Studien. Bisher gibt es keine Hinweise auf altersabhängige Unterschiede der APP bei Hunden älter als 3 Monate (Kuribayashi et al. 2003; Hayashi et al. 2001; Yamamoto et al. 1994).

Die deutlichen Konzentrationsunterschiede des CRPs und Albs lassen sich nicht über einen Einfluss von Rasse, Alter oder Geschlecht ableiten. Die Ergebnisse aus den unterschiedlichen retrospektiven, prospektiven Studien und der hier vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die IPA-I als Erkrankung bei Hunden jeden Geschlechts, Alters und Rasse in Betracht gezogen werden sollte.

5.1.2 Vorbehandlung

Eine Vorbehandlung der Hunde mit IPA-I erfolgte bei 15/21 Hunden (71,4 %). Die am häufigsten verwendeten Medikamente waren Doxycyclin, Meloxicam und Prednisolon. Insbesondere bei der Diagnosestellung und Unterscheidung zwischen den verschiedenen Subtypen der IPA (IPA-I-IV), spielt die vorangegangene Behandlung mit Antibiotika und/oder Glukokortikoiden eine wichtige Rolle. In unserer Studie persistierten die Symptome auch nach teilweise mehrwöchigen Behandlungen mit diversen Schmerzmitteln und Antibiotika. Zusätzlich wurde ein Großteil der vorbehandelten Hunde negativ auf Infektionserkrankungen, wie beispielsweise *Anaplasma phagocytophilum* oder *Borrelia burgdorferi*, durch den Haustierarzt getestet. Somit konnten auch vorbehandelte Hunde der IPA-I zugeordnet werden. Die CRP-, Alb- und Hp-Konzentrationen wiesen keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Hunden auf. Auch aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass die CRP- und Alb-Konzentrationen nicht signifikant durch eine Glukokortikoidgabe (Alb, CRP) oder Gabe von NSAIDs (CRP) beeinflusst werden (Kum et al. 2013; Martinez-Subiela et al. 2004; Moore et al. 1992). Demzufolge sind die Konzentrationsanstiege des CRPs und -abfälle des Albs an T0 nicht über eine Vorbehandlung erklärbar.

Aus mehreren Studien geht hervor, dass die Expression von Hp durch die Gabe von Kortikosteroiden ansteigt (Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005; Martinez-Subiela et al. 2004; Harvey und West 1987). Dies konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden, da alle Hp-Werte im Referenzbereich, unabhängig von der vorangegangenen Behandlung, lagen.

5.1.3 Klinische Untersuchung

Die Symptome der in unserer Studie vorgestellten Hunde deckten sich mit denen aus bisher publizierten Studien zur IPA-I.

Fieber war das Hauptsymptom in unserer Studienpopulation (20/21 Hunden, 95,2 %), wobei 9/21 Hunde (42,8 %) die Fieberepisoden bereits seit längerem aufwiesen. Nur ein Patient (Hund 6) wies kein Fieber bei Erstvorstellung auf. Dieser wurde mit Ciclosporin vorbehandelt, was die Absenz des Fiebers erklären könnte.

In einer Studie zum Fieber unklarer Genes trat die IPA-I als häufigste Ursache bei 20 % der Patienten auf (Dunn und Dunn 1998). Auch Black et al. (2018) konnten bei jungen Hunden mit Fieber eine IPA-I bei 11 % der Tiere nachweisen.

Zwei Hunde unserer Studienpopulation wiesen in der klinischen Untersuchung lediglich Fieber und ein reduziertes Allgemeinbefinden auf. Es war keine Gelenksbeteiligung oder Lahmheit klinisch feststellbar. Teilweise fehlen bei Hunden mit IPA-I eine offensichtliche Gelenkschwellung oder lokalisierbare Schmerzen. In einer Studie mit 40 Hunden mit IPA-I wiesen nur 35 % eine Lahmheit und 40 % eine Gelenkschwellung in der klinischen Untersuchung auf (Jacques et al. 2002). Obwohl die Anteile für Lahmheit (67 %) und vermehrte Gelenkfüllung (57 %) in unserer Studie höher lagen, unterstreichen unsere Ergebnisse dennoch die Wichtigkeit der Gelenkspunktion zur Abklärung von Fieber unbekannter Genese.

5.1.4 Bildgebung

Der Hauptbefund bei der röntgenologischen Untersuchung war eine weichteil-dichte Gelenkschwellung und -füllung. Knöcherner oder andere degenerative Veränderungen der Gelenke sind charakteristisch bei Patienten mit erosiven Formen der IMPA (Bennett 1987a) und traten in unserer Studie nicht auf.

Die abdominalen Veränderungen waren unspezifisch (vergrößerte homogene Prostata, Gallenblase mit Sludge, homogene Splenomegalie). Eine homogene Splenomegalie tritt bei ca. 1/3 der Hunde mit IPA-I auf (Kohn 2017), was unsere Studie mit einem etwas höheren Anteil von 43 % bestätigt hat. Dieser unspezifische Befund kann durch den immunmedierten Charakter der Erkrankung erklärt werden (Clements et al. 2004).

5.1.5 Labordiagnostik

5.1.5.1 Hämatologische und blutchemische Untersuchung

Die hämatologischen und klinisch-chemischen Veränderungen waren, wie in den meisten vorangegangenen Studien, meist unspezifisch (Stull et al. 2008; Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004; Jacques et al. 2002; Lübke 2002).

So traten eine nicht-regenerative ggr.-mgr. Anämie (52 %), eine Leukozytose (48 %), eine Linksverschiebung (33 %) und eine Hyperglobulinämie (33 %) bei den Hunden in unserer Studie auf. Sie sind auf den chronisch entzündlichen Charakter der IPA-I zurückzuführen (Kohn 2017). In vorangegangenen Studien lag der Anteil an Hunden mit nicht-regenerativer

Anämie zwischen 16-25 %, der mit Hyperglobulinämie zwischen 10-18 % (Stull et al. 2008; Clements et al. 2004; Lübke 2002). Die deutlich höheren Werte in unserer Studie sind möglicherweise durch die zum Teil bereits lange bestehenden, teils schweren Krankheitsverläufe erklärbar. Der Anteil der Hunde mit Leukozytose in unserer Studie war ähnlich wie in vorangegangenen Studien (46-62 %) (Stull et al. 2008; Clements et al. 2004; Lübke 2002).

Des Weiteren wiesen 19 % der Hunde eine Tc-penie und 9 % eine regenerative Anämie auf. Die regenerative Anämie und deutliche Tc-penie bei jeweils 2 Hunden waren mögliche Hinweise auf eine immunmedierte Destruktion der Erythrozyten bzw. Thrombozyten. Sowohl der direkte Coombs-Test als auch Tc-gebundene AK waren bei diesen Tieren negativ. Eine systemische Erkrankung des Immunsystems war unwahrscheinlich.

Veränderungen der blutchemischen Untersuchung waren unter anderem eine AP-Erhöhung (66 %). Eine leichte bis moderate Erhöhung der AP wurde bei Patienten mit IPA-I bereits bei 47-72 % der Hunde beschrieben (Kohn 2017; Stull et al. 2008; Lübke 2002). In unserer Studie trat diese bei 7 Hunden (33 %) mit Glukokortikoid-Vorbehandlung auf. Eine Aktivierung des steroid-induzierten AP-Isoenzym durch eine Vorbehandlung mit Glukokortikoiden kann hier ursächlich sein (Kojima et al. 2017).

An T0 wiesen 2 Hunde eine Azotämie mit gleichzeitig hohem spezifischen Gewicht auf. Bei beiden Hunden lagen sowohl die Harnstoff- als auch die Kreatinin-Konzentrationen nach 2 Tagen Infusionstherapie wieder im Referenzbereich. Das UPC-Ratio lag bei beiden Hunden <0,5 und damit im Referenzbereich. Es kann hier von einer prärenalen Azotämie ausgegangen werden.

5.1.5.2 Gelenkpunktion

Die am häufigsten betroffenen Gelenke in unserer Studie waren die Karpalgelenke (90 %), Kniegelenke (90 %) und Tarsalgelenke (80 %). Dies deckt sich mit den meisten vorangegangenen Studien zur IPA-I, bei denen die Karpalgelenke mit 75-90 %, Kniegelenke mit 62-89 % und Tarsalgelenke mit 68-82 % am häufigsten betroffen waren (Stull et al. 2008; Clements et al. 2004; Lübke 2002; Bennett 1987b; Lübke 2002).

In unserer Studie waren nur 82 % der punktierten Gelenke von einer neutrophilen Entzündung betroffen. Um die Wahrscheinlichkeit einer Diagnosestellung zu erhöhen, sollten daher mehrere Gelenke in die Punktion einbezogen werden.

5.1.5.3 Therapie und Komplikationen

Prednisolon gilt als First-Line Medikament bei der Behandlung der IPA-I des Hundes (Bennett 1987b; Clements et al. 2004). So wurden auch in unserer Studie alle Hunde initial mit Prednisolon in einer Dosierung von ca. 1 mg/kg/d behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass

Prednisolon als alleiniger Wirkstoff für die Behandlung der IPA-I verwendet werden kann. Bei 38 % der Hunde konnte eine Remission allein mit Prednisolon erreicht werden. Auch Rhoades et al. (2016) konnte zeigen, dass Prednisolon als alleiniges Immunsuppressivum bei der IPA-I des Hundes genutzt werden kann. Als Alternativen zum Prednisolon sind sowohl Ciclosporin, als auch Leflunomid beschrieben (Sato et al. 2017; Rhoades et al. 2016; Colopy et al. 2010). Bei fehlendem oder mangelndem Ansprechen auf die Therapie wird jedoch eine Kombinationstherapie empfohlen (Bennett 2005). So wurden in unserer Studie bei 62 % der Hunde ein zusätzliches Immunsuppressivum eingesetzt. Nach Wissen der Autorin gibt es bis dato keine Studie, die eine Kombinationstherapie von Prednisolon und einem weiteren Immunsuppressivum im Vergleich zum Prednisolon allein bei der IPA-I untersucht hat. Auch die Überlegenheit eines Medikamentes bei der Kombinationstherapie gegenüber eines anderen konnte bisher nicht gezeigt werden. Es gibt keine evidenzbasierten Richtlinien zum Einsatz eines Kombinationspräparats bei der IPA-I des Hundes.

Die Wahl des zusätzlichen Immunsuppressivums in unserer Studie basierte auf der klinischen Erfahrung des behandelnden Tierarztes. Die Indikation für den Einsatz war mangelndes Ansprechen auf die Therapie (persistierendes Fieber, Lahmheit, Dolenz oder Gelenkfüllung), starke Nebenwirkungen des Prednisolons (vor allem gastrointestinal) oder das Auftreten eines Rezidivs.

So wurden bei 62 % der Hunde Medikamente ergänzt. Darunter bekamen 48 % der Hunde zusätzlich Leflunomid, 14 % Ciclosporin und 5 % MMF. Bei Tieren, die zu einem späteren Zeitpunkt in die Studie eingeschlossen wurden, wurde bereits zu Beginn ein zweites Immunsuppressivum ergänzt. Die geringe Anzahl von Hunden, der lange Beobachtungszeitraum, mit den damit verbundenen Änderungen des Managements, machten eine Auswertung der verschiedenen Medikamentengruppen nicht möglich. Allerdings zeigte ein Großteil der Hunde nach Beginn der Kombinationstherapie einen schnellen Rückgang der Symptome, wie beispielsweise Fieber, Dolenz, Gelenkschwellung und Lahmheit.

In unserer Studie traten bei 95 % der Hunde Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Polyurie/Polydipsie (90 %) und Polyphagie (71 %). Gastrointestinale Nebenwirkungen betrafen 38 % der Hunde. Das häufige Auftreten von steroidbedingten Nebenwirkungen stellt eine Herausforderung bei der Behandlung der IPA-I dar und führt teilweise zur Unterbrechung/Abbruch der Therapie, was Rezidive begünstigen kann. Dies konnte auch in unserer Studie, insbesondere bei Hund 10, beobachtet werden. Aufgrund starker gastrointestinaler Nebenwirkungen musste die Therapie vollständig ausgesetzt werden. Im späteren Verlauf kam es zum Rezidiv.

Ein frühzeitiger Einsatz, idealerweise gleich zu Beginn der Therapie, wie es in unserer Studie ab 2017 üblich war, kann eine schnelle Remission und niedrigere Prednisolon-Dosierungen ermöglichen.

5.1.5.4 Rezidive

Die Rezidivrate von 38 % in unserer Studie bei Hunden mit IPA-I stimmt mit den bisher publizierten Studien mit Werten von 28 % (Clements et al. 2004) bis 44% (Kohn et al. 2005) überein.

Der Hauptgrund für Rezidive in der Humanmedizin sind die Reduktion oder das Absetzen einer immunsuppressiven Medikation (Haschka et al. 2016). Auch in unserer Studie erhielt ein Großteil der Hunde (63 %) keine Medikamente zum Zeitpunkt des Rezidivs. Somit unterstützen auch unsere Daten die These, dass bei einigen Hunden eine lebenslange immunsuppressive Therapie notwendig sein kann (Bennett 2010; Kohn et al. 2005).

5.2 Akute-Phase-Proteine als Biomarker

Biomarker, wie das CRP, sind ein wichtiger Bestandteil des klinischen und therapeutischen Managements bei den immunbedingten Arthritiden des Menschen (Atzeni et al. 2017). Sie werden sowohl zur Diagnosestellung, Monitoring der Erkrankung, als prognostische Indikatoren, zur Entwicklung individualisierter therapeutischer Interventionen und zur Vorhersage und Behandlung von unerwünschten Nebenwirkungen eingesetzt (Aronson et al. 2017).

Auch in der Veterinärmedizin besteht ein großer Bedarf an spezifischen und einfach zu messenden Biomarkern, welche die Diagnose der IPA-I stützen und das Monitoring der Erkrankung vereinfachen.

5.2.1 Diagnostische Bedeutung

5.2.1.1 C-reaktives Protein

Bei allen Patienten in unserer Studie wurden, wie auch in früheren Studien zur IPA-I des Hundes, signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen am Tag der Erstvorstellung gemessen (Hillström et al. 2016; Foster et al. 2014; Ohno et al. 2006).

Nur wenige physiologische Zustände (Bsp. Trächtigkeit), führen zu einer Erhöhung des CRPs, jedoch in der Regel nicht über den Referenzbereich hinaus (Holst et al. 2019). Da CRP positiv mit der Konzentration des zirkulierenden IL-6 korreliert, spiegelt es den Grad der Entzündung wider (Foster et al. 2014; Clos und Mold 2004).

Die CRP-Konzentrationen lagen in unserer Studie bei allen Hunden deutlich über dem Klinikreferenzbereich von 10 mg/l. Bei 48 % der Hunde wurde eine CRP-Konzentration von über 100 mg/l und damit ein 10-fach über dem Referenzbereich liegender Wert gemessen. Auch in der Studie von Ohno et al. (2006) lagen die Werte des CRPs an Tag 0 bei allen 38 Hunden über dem Referenzwert von 1 mg/dl und bei 29 % der Hunde sogar über der

maximalen Messgrenze von 20 mg/dl. Des Weiteren waren die Symptome der IPA-I, wie Fieber und Lahmheit, mit einer CRP-Erhöhung assoziiert.

Diese Daten belegen, dass die IPA-I des Hundes durch eine starke APR gekennzeichnet ist. So kann bei unklaren Lahmheiten beispielsweise eine Polyarthrititis als primär entzündliche Erkrankung mit stark erhöhten APP-Konzentrationen (Ohno et al. 2006) von einer degenerativen Gelenkerkrankung mit CRP-Werten im Referenzbereich (Jasensky et al. 2018; Boal und Miguel Carreira 2015) abgegrenzt werden.

Darüber hinaus konnte in unserer Studie eine Diskrepanz zwischen der Leukozytenzahl und dem CRP an T0 nachgewiesen werden. Nur 48 % der Hunde wiesen am Tag der Erstvorstellung eine Leukozytose auf, CRP war bei 100 % der Hunde erhöht. In einer vergleichbaren Studie wiesen Hunde mit IPA-I ähnliche Werte auf (nur 68 % der Hunde mit Leukozytose) (Ohno et al. 2006). Die Abweichung zwischen der Leukozytenzahl und dem CRP kann darauf zurückgeführt werden, dass sich die CRP-Konzentration deutlich schneller als die Leukozytenzahl im Verlauf des Entzündungsprozesses ändert (Nakamura et al. 2008). Somit eignet sich CRP, bedingt durch die Schnelligkeit und Höhe des Konzentrationsanstieges, besser als Entzündungsparameter bei der IPA-I als die Leukozytenzahl.

5.2.1.2 *Albumin*

Eine starke Aktivierung der APR führt zu einer Reduktion des Albs, einem negativem APP (Cerón et al. 2005). Eine Konzentrationsreduktion geschieht zu Gunsten der positiven APP, wie CRP, und macht sich vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen bemerkbar (Eckersall 2008). Eine Hypoalbuminämie wird häufig als Nebenbefund bei der IPA-I des Hundes beschrieben (Kohn 2017). In vorangegangenen Studien zeigten 17-22 % der Hunde erniedrigte Alb-Konzentrationen (Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004), während in unserer Untersuchung der Anteil mit 62 % deutlich höher lag. Ein möglicher Grund könnte die deutlich höhere Rate an schwer erkrankten Hunden mit systemischen Krankheitsanzeichen darstellen. In den beiden vorgenannten Studien wiesen nur 2-22 % der Hunde Fieber auf, während es in unserer Studie 95 % waren (Rondeau et al. 2005; Clements et al. 2004). Die Halbwertszeit des Albs beim Hund liegt bei 8,2 Tagen (Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005). Somit macht sich eine Reduktion des Albs als Folge der Entzündung erst nach Tagen bemerkbar, während CRP innerhalb von 4 h eine signifikante Konzentrationsänderung aufweisen kann (Caspi et al. 1984). Auch die Höhe des Albs war, wenn auch in einem geringeren Maße als CRP, mit den Symptomen der IPA-I assoziiert.

Alb ist, wie auch die Leukozytenzahl, dem CRP als diagnostischem Marker bei der IPA-I des Hundes erwartungsgemäß unterlegen. Es kann jedoch, insbesondere bei chronischen Krankheitsverläufen, als Ergänzung zum CRP verwendet werden.

5.2.1.3 Haptoglobin

Im Gegensatz zum CRP und Alb konnte keine signifikant erhöhte Hp-Konzentration am Tag der Erstvorstellung detektiert werden. Auch McGrotty et al. (2003) konnten bei Hunden mit IPA-I vor Beginn der Steroidtherapie keinen oder nur einen moderaten Anstieg der Hp-Konzentration nachweisen.

Niedrige Hp-Werte können zum einem durch eine lediglich schwach verlaufende APR (lokale Entzündung) oder durch eine Probenentnahme vor Anstieg des APPs (zu früher Zeitpunkt) erklärt werden (Eckersall und Bell 2010).

Da sowohl CRP als auch teilweise Alb deutlich veränderte Konzentrationen aufwiesen und damit eine starke APR abbilden, kann eine schwache APR als Grund des fehlenden Hp-Anstieges in unserer Studie ausgeschlossen werden.

Eine zu frühe Probenentnahme vor Anstieg des Hps könnte bei Hunden mit akutem Krankheitsgeschehen als Erklärung dienen. In unserer Studie war jedoch der Großteil der Patienten bereits seit längerem erkrankt (M 16 Tage). Somit kann ein fehlender Anstieg des Hps nicht für alle Hunde durch einen zu frühen Probenentnahmezeitpunkt erklärt werden.

5.2.2 Bedeutung hinsichtlich Monitoring

5.2.2.1 C-reaktives Protein

Zur Untersuchung der Bedeutung hinsichtlich des Monitorings der IPA-I wurden Verlaufsmessungen der APP durchgeführt. Bei Betrachtung der Verlaufskurven zeigt sich, dass CRP infolge der Kinetik die schnellsten Konzentrationsanstiege und -abfälle im Vergleich zum Alb und der Leukozytenzahl aufweist. CRP korrelierte erwartungsgemäß sehr gut mit dem klinischen Verlauf der IPA-I. So waren die Konzentrationsunterschiede an T0 (alle Hunde symptomatisch) und T4 hoch signifikant.

Eine signifikante Konzentrationsabnahme zeigte sich in den ersten 14 Tagen (T2) nach Therapiebeginn bei gleichzeitigem Rückgang der Symptome. Am Ende von T2 lag CRP bei 86 % der Hunde im Referenzbereich. Hunde mit komplikationslosem Verlauf der IPA-I wiesen einen schnellen Abfall der CRP-Konzentrationen mit gleichzeitiger Remission der Erkrankung auf. Fast identische Resultate wurden in einer vergleichbaren Studie publiziert. In dieser nahmen die Konzentrationen des CRPs innerhalb der ersten 13 Tage unter Therapie bei allen 38 Hunden signifikant ab, 49 % wiesen ein CRP im Referenzbereich auf (Ohno et al. 2006). Auch in der Humanmedizin geht das Ansprechen auf die Therapie mit einer Reduktion des CRPs einher. Humanpatienten mit erhöhten CRP-Konzentrationen unter Therapie weisen ein höheres Risiko für eine therapieresistente Erkrankung auf (Pope et al. 2021). CRP kann zum Monitoring bei der IPA-I des Hundes verwendet werden und spiegelt das Ansprechen auf die Therapie gut wider.

In unserer Studie wiesen 75 % der Hunde eine Leukozytose nach 5-14 Tagen (T2) auf, während 67 % dieser Hunde bereits ein CRP im Referenzbereich und keine klinischen Symptome der IPA-I zeigten. Es konnte kein signifikanter Konzentrationsabfall der Leukozytenzahl zwischen T0 und T4 nachgewiesen werden. In einer ähnlichen Untersuchung ging das CRP in 50 % der Fälle innerhalb von 5 Tagen zurück, während die Leukozytenzahl bei 76 % der Hunde ebenfalls über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht blieb (Ohno et al. 2006). Eine Erklärung ist die Abhängigkeit der Leukozytenzahl von der Kortikosteroidgabe (Ekstrand et al. 2021). CRP bietet den Vorteil, dass es hierdurch nicht beeinflusst wird (Yamaoto et al. 1994) und auch bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie zum Monitoring genutzt werden kann.

5.2.2.2 *Albumin*

Alb zeigte bei Tieren mit gutem Ansprechen auf die Therapie und ohne Komplikationen einen deutlichen Anstieg. Dieser trat sowohl bei Hunden mit Hypoalbuminämie auf, als auch bei Patienten mit initial physiologischen Alb-Werten. Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin konnte bei immunmedierten Erkrankungen gezeigt werden, dass die Rückkehr der Werte in den Referenzbereich mit dem Ansprechen auf die Therapie und einer besseren Prognose einhergeht (Ceron et al. 2008). Jedoch wird die Alb-Konzentration von einer Vielzahl von Faktoren, wie beispielsweise gastrointestinalen Komplikationen, beeinflusst (Throop et al 2004). Dies zeigte sich auch in unserer Studie. Aufgrund von Erbrechen und Diarrhoe fiel das Alb in einigen Fällen weiter ab, obwohl die Symptome der IPA-I nicht mehr nachvollziehbar waren. Alb weist beim Monitoring der IPA-I eine eher geringe Spezifität auf. Eine Möglichkeit, um die Spezifität zu erhöhen, bietet in der Humanmedizin die Bestimmung des CRP-Alb-Verhältnisses (CAR). CAR wird zum Monitoring der Krankheitsaktivität bei der rheumatoiden Arthritis genutzt (He Y et al. 2020). Dies könnte auch für zukünftige Studien zur IPA-I des Hundes interessant sein.

5.2.2.3 *Haptoglobin*

Aufgrund seiner Kinetik steigt Hp als moderate APP langsamer und während der Entzündung nur um das 2-3-fache seines Basiswertes an (Eckersall und Bell 2010). Konzentrationsanstiege bzw.-abfälle sind weniger stark ausgeprägt bei Hp als beispielsweise bei CRP (Eckersall und Bell 2010; Cerón et al. 2005). Die höchste Konzentration wird erst 5 Tage nach einem chirurgischen Eingriff oder Trauma erreicht (Cerón et al. 2005; Conner et al. 1988). Dabei gelten Hp-Werte von über 10 g/l als beweisend für eine starke APR (Eckersall et al. 1999).

Keiner der Werte in unserer Studie erreichte diesen Bereich. Nur bei einem Hund lag der Hp-Wert an T4 knapp oberhalb des Referenzbereiches von 3 g/l. Zugleich gab es keine

signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Hp-Konzentrationen und dem klinischen Erscheinungsbild der Hunde.

Die Produktion des Hps wird auch durch Kortikosteroide beeinflusst (Martinez-Subiela et al. 2004). In einer vorangegangenen Studie konnten bei Hunden mit IPA-I erhöhte Hp-Konzentrationen während der gesamten Steroid-Therapie nachgewiesen werden. Eine Unterscheidung zwischen gut und schlecht kontrollierten Krankheitsverläufen war aufgrund dieser konstant erhöhten Konzentrationen nicht möglich (Grobman et al. 2017). Der Einsatz von Glukokortikoiden in unserer Studie hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des Hps. Martínez-Subiela et al. (2004) beschrieben eine signifikante Erhöhung des Hps bereits ab einer Dosis von 1 mg/kg/d nach 7 Tagen. Diese Dosierung wurde in unserer Studie erreicht. Somit kann der fehlende Anstieg nicht über eine zu geringe Dosierung erklärt werden.

Des Weiteren können methodische Mängel nicht völlig ausgeschlossen werden, da die Hp-Messungen in einem Fremdlabor durchgeführt wurden.

Auf Grundlage der erhobenen Daten in unserer Studie erwies sich Hp nicht als nützlicher Indikator für das Monitoring der IPA-I.

Eine Alternative zur Messung im Serum könnte die Messung der Hp-mRNA oder Hp in lokal arthritisch veränderten Gelenken darstellen (Smeets et al. 2003). Im Veterinärbereich wurden zu diesem Thema noch keine Studien publiziert, jedoch sind die Resultate aus der Humanmedizin vielversprechend.

5.2.3 Prognose und Verlauf

5.2.3.1 *C-reaktives Protein*

Ein fehlender Abfall des CRPs nach Beginn der Therapie kann auf eine anhaltende Krankheitsaktivität, Begleiterkrankungen, Komplikationen und/oder ein unvollständiges Ansprechen auf die Therapie hinweisen (Grobman et al. 2017; Griebisch et al. 2009; Jergens et al. 2003; Caspi et al. 1987).

In unserer Studie zeigten alle Hunde bei Auftreten eines Rezidivs erneut signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen. Diese waren zeitlich mit dem Einsetzen klinischer Symptome assoziiert.

Nach Therapie-Neustart, Erhöhung der Dosierungen oder Modifikation der Therapie gingen die klinischen Symptome zurück und der jeweilige CRP-Wert sank in den Referenzbereich ab. Auch bei Humanpatienten kann ein erneut erhöhtes CRP auf eine erhöhte Krankheitsaktivität oder Begleiterkrankungen, wie Infektionen, hinweisen. Die Abnahme der CRP-Konzentration spiegelt in vielen Fällen ebenfalls einen Rückgang der Symptome und der Entzündung wider (Pope et al. 2021). CRP kann ein früher Indikator für das Auftreten von Rezidiven sein, allerdings müssen andere Ursachen für eine Erhöhung, wie beispielsweise eine

Pankreatitis/Wundinfektionen, sorgfältig ausgeschlossen werden, bevor die immunsuppressive Therapie intensiviert wird.

Die Höhe des CRPs am Tag der Erstuntersuchung ließ, wie auch in bereits vorangegangenen Studien, keine Rückschlüsse auf das Auftreten eines Rezidivs oder den Verlauf zu. Die Quantifizierung von einzelnen CRP-Konzentrationen kann nicht zur Einschätzung der Prognose oder dem Auftreten von Rezidiven herangezogen werden (Jasensky et al. 2015; Griebisch et al. 2009; Lowrie et al. 2009). Serielle Messungen des CRPs bei der IPA-I sind wie erwartet sinnvoller als einzelne Messungen. Bei Humanpatienten hingegen sind hohe CRP-Initialwerte mit einer schlechteren Prognose und einem schnelleren Voranschreiten der Erkrankung assoziiert (Pope et al. 2021).

CRP korrelierte in unserer Studie stark mit den klinischen Symptomen und spiegelte wie erwartet, die Verschlechterung und Verbesserung der IPA-I am besten wider. Die Messung des CRPs kann eine unterstützende und objektive diagnostische Maßnahme zur Bestätigung von Rezidiven, zum Monitoring des Verlaufs und Ansprechen auf die Therapie bei IPA-I-Patienten darstellen.

5.2.3.2 Albumin

Insgesamt wiesen 56 % der Hunde mit Rezidiven eine erniedrigte Alb-Konzentration auf. Obwohl dieser Konzentrationsunterschied nicht statistisch signifikant war, scheint es hier einen Effekt zu geben ($p=0,07$). Der reziproke Verlauf des Albs zum CRP kann ergänzende Informationen in Bezug auf die APR und damit zum Verlauf der IPA-I liefern. Es gilt jedoch auch bei Rezidiven, dass Alb vom Schweregrad der Entzündung und Chronizität der Erkrankung abhängig ist (Eckersall 2008) und somit nur eine geringe Sensitivität bei der Detektion von Rezidiven aufweist.

5.3 Limitationen der Studie

Eine erste Limitation stellt die kleine Studienpopulation dar. Die ermittelten Zusammenhänge der verschiedenen APP bei der IPA-I sollten daher hinterfragt werden. Insbesondere bei Hp stimmen die Ergebnisse dieser Studie nicht mit der bisherigen Studienlage überein. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass der fehlende Anstieg des Hps durch methodische Ursachen erklärbar ist.

Weitere Limitationen stellten die unterschiedlichen Zeitpunkte der Probenentnahme und Anzahl der Proben je Tier dar. Dies erschwerte eine einheitliche Auswertung. Gründe waren vorrangig eine fehlende Besitzercompliance oder die deutliche klinische Besserung der Hunde.

Auch eine Beurteilung der unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten der IPA-I war durch die ungleiche Verteilung der verschiedenen Medikamente bei den einzelnen Hunden nicht möglich.

Eine Langzeitverfolgung war nicht bei allen Tieren möglich. Die fehlenden Langzeitdaten bei einigen Patienten könnten die Daten bezüglich der klinischen Remission beeinflusst haben.

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Biomarker können zur Evaluation der Erkrankungsschwere, Voraussage von Krankheitsverläufen, Ansprechen auf die Therapie, zur Identifizierung von okkulten Erkrankungen und zur Identifizierung von Rezidiven herangezogen werden (Biomarkers Definitions Working Group. 2001). Sie weisen gegenüber herkömmlichen Überwachungsstrategien eine Reihe von Vorteilen auf, die sie ergänzend zur Standarddiagnostik nützlich machen (Grobman et al. 2017; Yamamoto et al. 1994). Das ideale APP zeigt eine starke Veränderung der Konzentration in Relation zum Schweregrad der Entzündung. Es verändert seine Konzentration schnell nach Insult im Plasma, bleibt für eine ausreichende Zeitspanne verändert und fällt/steigt wieder in Reaktion zur Therapie (Ceron et al. 2008).

Basierend auf den Daten der vorliegenden klinischen Studie wurde deutlich, dass CRP bei an IPA-I erkrankten Hunden als Biomarker hinsichtlich Diagnostik und Monitoring Verwendung finden kann. Der schnelle Konzentrationsanstieg des CRPs während der Verlaufsmessungen spiegelt die ablaufende APR und somit die Krankheitsaktivität der IPA-I, insbesondere im Vergleich zur Leukozytenzahl und Albumin, am besten wider. Es zeigt schnell und präzise das Ansprechen auf die Therapie und das Auftreten von Rezidiven an und wird nicht durch die Glukokortikoidtherapie beeinflusst.

Ein Nutzen von Hp als APP bei der IPA-I konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch die Ergebnisse unserer Studie bestätigen die hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität der APP. Eine Möglichkeit, um die Spezifität zu erhöhen, bietet die Bestimmung von gewebespezifischen Proteoformen als krankheits- und fokusspezifische Biomarker. Diagnostisch könnte dies zu einer Kombination der Vorteile des CRPs, wie den frühen Anstieg und die leichte Nachweisbarkeit, mit einer erhöhten Spezifität verbinden. So könnte CRP mehr als nur einen unspezifischen Marker der APR darstellen (Schrödl et al. 2016).

7 Zusammenfassung

Untersuchung der Biomarker C-reaktives Protein, Haptoglobin und Albumin im Serum bei primär immunbedingter Polyarthrititis des Hundes

Bei der primär immunbedingten Polyarthrititis (IPA-I) des Hundes handelt es sich um eine entzündliche Gelenkerkrankung nicht-infektiöser Ätiologie, gekennzeichnet durch eine Synovitis mit oftmals systemischen Krankheitszeichen wie Lethargie, Arthralgie und Fieber.

Akute Phase Proteine werden zur Diagnose, Prognose und zur Überwachung des Therapieerfolges bei verschiedensten Erkrankungen eingesetzt. Zur Verwendung als Biomarker bei IPA-I des Hundes gibt es bisher nur wenige Daten.

Das Ziel dieser prospektiven Studie war es, das C-reaktive Protein (CRP), Haptoglobin und Albumin im Verlauf bei Hunden mit IPA-I zu messen, mit dem klinischen Verlauf unter Therapie zu vergleichen und ihren Nutzen bezüglich Diagnostik, Monitoring und Prognose zu evaluieren. Dazu wurden von Oktober 2014 bis Dezember 2019 an der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin 21 Hunde mit IPA-I, bei denen eine vollständige diagnostische Abklärung inkl. Gelenkpunktion, Synoviaanalyse, Blutbild, Blutchemie, Tests auf Infektionserkrankungen, Röntgen, Sonografie und regelmäßige Verlaufskontrollen möglich waren, eingeschlossen. Bei jedem Kontrolltermin wurden klinische und Laborkontrollen durchgeführt und die CRP-, Haptoglobin-, und Albumin-Konzentrationen im Serum gemessen. Alle Patienten wurden bei Erstvorstellung (T0) beprobt. Weitere Seren wurden bei jeweils 20/21 Hunden (95,2 %) an Tag 2-7 (T1) und Tag 8-14 (T2) gesammelt. Bei 19/21 Hunden (90,5 %) wurden weitere Kontrollen in den Wochen 3–4 (T3) und bei 16/21 (76,2 %) Hunden in Woche 5-8 (T4) durchgeführt. Bei 12/21 Tieren (57,1 %) erfolgten Kontrollen über die genannten Zeitpunkte hinaus.

Die erhobenen Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft und deskriptiv ausgewertet. Bei nicht normalverteilten Daten wurden nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Test, Friedman-Test), bei normalverteilten Daten parametrische Tests (T-Test, ANOVA) angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha \leq 0,05$ festgesetzt.

Die klinischen Symptome (Dauer 1-300 Tage) bei Erstvorstellung umfassten Fieber (20/21; 95,2 %), gestörtes Allgemeinbefinden (19/20; 90,5 %), Lahmheit (14/21; 66,6 %), vermehrte Gelenkfüllung (12/21; 57,1 %), Gelenkbiegeschmerz (13/21; 61,9 %), vermehrt erwärmte Gelenke (10/21; 47,6 %), Halsbiegeschmerz/Dolenz der Wirbelsäule (4/21; 19 %).

Die Röntgenaufnahmen ergaben bei 13/21 Hunden (61,9 %) einen vermehrten Kapsel-/Weichteilschatten an mindestens einem Gelenk.

Zu den entzündlich veränderten Gelenken gehörten: Karpus (28/31 punktierten Karpalgelenken; 90,3 %), Knie (35/39, 89,7 %), Tarsus (24/30; 80 %), Ellenbogen (18/23; 78,2 %), Schulter (2/2).

Nach Diagnosestellung erfolgte eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon bei allen Hunden. Zusätzlich erhielten zehn Hunde Leflunomid, drei Ciclosporin und einer Mycophenolat-mofetil. Es besserten sich daraufhin alle Hunde klinisch.

Alle Hunde wurden an T0, 20/21 (95,2 %) an T1 und T2, 19/21 (90,5 %) an T3 und 16/21 (76,2 %) an T4 nachuntersucht. Bei allen Hunden war CRP an T0 erhöht (16–169 mg/l, median [m] 97,1; Leukozytenzahl [WBC] 6,7-64,7 G/l [m 15,5]; Albumin [Alb] 26,1 g/l [SD±3,4]). Im Verlauf fiel bei allen Hunden die CRP-Konzentration von T0 zu T4 ab ($p < 0,0001$), bei der Leukozytenzahl ergab sich keine signifikante Konzentrationsänderung, während Albumin zu Beginn bei 13/21 (62 %) erniedrigt war und im Verlauf anstieg (T1: CRP 3,5-149,9 mg/l [m 26,6]; WBC 9,1-62,2 G/l [m 20,8]; Alb 28,2 g/l [SD±3,3 g/l]; T2: CRP 0,3-88,6 mg/l [m 7,4]; WBC 6,7-73,4 G/l [m 19,3]; Alb 29,3 g/l [SD±2,6]); T3: CRP 0,2-100,1 mg/l [m 3,0]; WBC 8,1-53,9 G/l [m 17,0], Alb 30,9 g/l [SD±2,4]). An T4 lag CRP bei 19/21 Hunden im Referenzbereich (0,5-38,5 mg/l [m 1,8]; WBC 7,0-37,5 G/l [m 12,8]; Alb 30,7 g/l [SD±1,8 g/l]). Bei 8/21 Hunden (38,1 %) kam es zum Rezidiv. Das CRP stieg signifikant an (19,9-159,4 mg/l [m 66,3]) und fiel nach erfolgreicher Therapie erneut ab. Die Konzentrationsänderungen der Leukozytenzahl, Albumin waren nicht signifikant.

Keiner der Hunde zeigte einen erhöhten Haptoglobin-Wert an T0. Die Differenzen des Haptoglobins zwischen T0 zu T4 waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,93$) und auch im Verlauf konnte kein signifikanter Unterschied des Haptoglobins an den verschiedenen Zeitpunkten festgestellt werden.

Limitationen der Studie sind die relativ kleine Studienpopulation, die unterschiedlichen Zeitpunkte der Probenentnahme und die Anzahl der Proben je Tier.

Basierend auf den Daten der vorliegenden klinischen Studie wurde deutlich, dass CRP bei an IPA-I erkrankten Hunden als Biomarker hinsichtlich Diagnostik und Monitoring Verwendung finden kann. Der schnelle Konzentrationsanstieg des CRPs während der Verlaufsmessungen spiegelt die ablaufende Akute-Phase-Reaktion und somit die Krankheitsaktivität der IPA-I, insbesondere im Vergleich zur Leukozytenzahl und Albumin, am besten wider. Es zeigt schnell und präzise das Ansprechen auf die Therapie und das Auftreten von Rezidiven an und wird nicht durch die Glukokortikoidtherapie beeinflusst. Der Nutzen von Hp bei der IPA-I konnte nicht nachgewiesen werden.

8 Summary

Evaluation of serum biomarkers C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Albumin in diagnostics of primary immune-mediated polyarthritis in dogs

Canine primary immune-mediated polyarthritis (IPA-I) is a non-infectious inflammatory joint disease, characterized by synovitis commonly accompanied systemic signs of disease such as lethargy, arthralgia, and fever.

Acute phase proteins are used for diagnosis, prognosis and monitoring of therapeutic success in a wide variety of diseases but only limited data is available regarding their use as biomarkers in canine IPA-I.

The aim of this prospective study was to measure C-Reactive Protein (CRP), Haptoglobin and Albumin in dogs with IPA-I, to compare them with clinical progression under therapy, and to evaluate their significance in terms of diagnosis, monitoring and prognosis.

In total 21 dogs with IPA-I at the Small Animal Clinic of Free University in Berlin were included from October 2014 to December 2019. All included patients had a complete diagnostic workup including arthrocentesis, synovial analysis, complete blood count, blood chemistry, tests for infectious diseases, radiography, sonography and regular follow-up visits. Clinical and laboratory examinations were performed at each follow-up visit, and serum CRP, Haptoglobin and Albumin concentrations were measured.

All metric data were checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk test and analysed descriptively. Non-parametric tests (Wilcoxon test, Friedman test) were used for non-normally distributed data and parametric tests (T-test, ANOVA) for normally distributed data. The significance level was set at $\alpha \leq 0.05$. The data were analysed graphically using box-whisker plots.

All patients were sampled at initial presentation (day 0, T0). Further samples were collected from 20/21 dogs (95.2%) each at day 2-7 (T1) and day 8-14 (T2). In 19/21 dogs (90.5 %), further controls were performed at weeks 3-4 (T3) and from 16/21 dogs (76,2 %) at weeks 5-8 (T4). In 12/21 animals (57.1 %), controls occurred later than after 10 weeks.

Clinical signs (duration 1-300 days) at initial presentation included fever (20/21, 95.2 %), disturbed general condition (19/20, 90.5 %), lameness (14/21, 66.6 %), increased joint effusion (12/21, 57.1 %), painful manipulation of the joints (13/21, 61.9 %), locally increased temperature of the joints (10/21, 47.6 %), painful manipulation of the spine/flexion of the neck (4/21, 19 %).

In 13/21 dogs (61.9 %) radiographs revealed increased capsular/soft tissue radiopacity in at least one joint.

Joints with inflammatory changes included: carpus (28/31 punctured joints, 90.3 %), stifle (35/39, 89.7 %), tarsus (24/30, 80 %), elbow (18/23, 78.2 %) and shoulder (2/2).

After diagnosis, immunosuppressive therapy with prednisolone was initiated in all dogs.

Additionally, ten dogs received additional Leflunomide, three Ciclosporin and one dog Mycophenolate mofetil. All dogs improved clinically. All dogs were examined at T0, 20/21 (95.2 %) at T1 and T2 respectively, 19/21 (90.5 %) at T3 and 16/21 (76.2 %) at T4. CRP was elevated in all dogs at T0 (16-169 mg/l, median [m] 97.1; white blood cell count [WBC] 6.7-64.7 G/l [m 15.5]; Albumin [Alb] 26.1 g/l [SD±3.4]). During the follow-up measurement, CRP concentration decreased from T0 to T4 in all dogs ($p < 0.0001$), no significant change in concentration in WBC was seen, whilst Alb was decreased at 13/21 (62 %) at baseline and increased during the follow-up (T1: CRP 3.5-149.9 mg/l [m 26.6]; WBC 9.1-62.2 G/l [m 20.8]; Alb 28.2 g/l [SD±3.3 g/l]; T2: CRP 0.3-88.6 mg/l [m 7.4]; WBC 6.7-73.4 G/l [m 19.3]; Alb 29.3 g/l [SD±2.6]); T3: CRP 0.2-100.1 mg/l [m 3.0]; WBC 8.1-53.9 G/l [m 17.0], Alb 30.9 g/l [SD±2.4]). At T4, CRP was within the reference range in 19/21 dogs (0.5-38.5 mg/l [m 1.8]; WBC 7.0-37.5 G/l [m 12.8]; Alb 30.7 g/l [SD±1.8 g/l]). Relapse occurred in 8/21 dogs (38.1%). CRP increased significantly (19.9-159.4 mg/l [m 66.3]) in the patients with recurrence of clinical symptoms and decreased following adjustment of therapy. The concentration changes of WBC and Alb were not significant.

None of the dogs showed increased Haptoglobin at T0. The differences in Haptoglobin between T0 to T4 were not statistically significant ($p = 0.93$). At any time point of the study no significant difference in Haptoglobin was detected.

The small patient population and uneven timing of sample collection are the major limitations of our study.

The rapid increase of CRP reflects best the ongoing acute phase response and thus the disease activity of IPA-I. CRP is not affected by corticosteroids like the white blood cell count and can therefore be used in monitoring of the IPA-I in dogs. It indicates immediately and accurately the response to the chosen therapy, the occurrence of relapses and/or concomitant disease. Based on the data of this clinical study, we demonstrated that CRP, and to some extent Albumin, can be used as biomarkers regarding diagnosis, monitoring and prognosis, in dogs with IPA-I. The benefit of Haptoglobin measurements in IPA-I could not be demonstrated.

9 Literaturverzeichnis

- Abate O, Zanatta R, Malisano T, Dotta U (2000): Canine Serum Protein Patterns Using High-Resolution Electrophoresis (HRE). *Vet J.*, 159(2), 154–160.
- Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzahi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S (2018): Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol.*, 234(7), 10018–10031.
- Abo-Hashem EM, Kefaya EM and Atwa M (1991): Transferrin and Haptoglobin, age and sex variations. *Mansoura Medical J.*, 22 (1-2), 243-256.
- Ajadi RA, Adebisi AA, Otesile EB, Kasali OB (2018): Erythrocyte Sedimentation Rates and Leukogram Changes in Canine Model of Osteoarthritis., *Niger J Physiol Sci.* 33(1), 105–108.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G (2010): Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.*, 62 (9), 2569–2581.
- Alexandrakis I, Tuli R, Ractliffe SC, Tappin SW, Foale RD, Roos A, Slater KJ (2014): Utility of a multiple serum biomarker test to monitor remission status and relapse in dogs with lymphoma undergoing treatment with chemotherapy. *Vet Comp Oncol.*, 15(1), 6–17.
- Alper CA, Peters JH, Birtch AG, Gardner FH (1965): Haptoglobin Synthesis. I. In Vivo Studies of the Production of Haptoglobin, Fibrinogen, and γ -Globulin by the Canine Liver. *J Clin Invest.*, 44(4), 574–581.
- Andersson M, Stenström M, Vatne M, Sevelius E, Jönsson L (1998): Disease-related variations of the glycosylation of haptoglobin in the dog. *J Comp Pathol.*, 119(3), 227–238.
- Andersson M & Sevelius E (2001): Abnormal microheterogeneity of haptoglobin in serum from dogs with various diseases. *Vet Rec.*, 148(1), 14–17.
- Anderson KM, Welsh CJ, Young C, Levine GJ, Kerwin SC, Boudreau CE, Reyes I, Mondragon A, Griffin JF 4th, Cohen ND, Levine JM (2015): Acute Phase Proteins in Cerebrospinal Fluid from Dogs with Naturally Occurring Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*, 32(21), 1658–1665.
- Andus T, Bauer J, Gerok W (1991). Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*, 13(2), pp.364–375.
- Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ (2014): Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of the Literature. *J Vet Intern Med.*, 28(1), 1–20.
- Arredouani M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, Kasran A, Baumann H, Ceuppens JL, Stevens E (2003): Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology.*, 108(2), 144–151.

- Arredouani MS, Kasran A, Vanoirbeek JA, Berger FG, Baumann H, Ceuppens JL (2005): Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo. *Immunology.*, 114(2), 263–271.
- Arteaga A, Dhand NK, McCann T, Knottenbelt CM, Tebb AJ, Evans H, Eckersall PD, Ramsey IK (2010): Monitoring the response of canine hyperadrenocorticism to trilostane treatment by assessment of acute phase protein concentrations. *J Small Anim Pract.*, 51(4), 204–209.
- Asakawa M, Fukuzawa M, Asakawa MG, Flanders JA (2021): Preoperative serum C-reactive protein concentration can be used to detect gallbladder rupture in dogs with gallbladder mucocele. *Am J Vet Res.*, 83(1), 23-32.
- Asawapattanakul T, Pintapagung T, Piratae S, Juntautsa S, Chanchaen P (2021): Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and interleukin-6 as inflammatory biomarkers in dogs naturally infected with *Ehrlichia canis*. *Vet World.*, 14(9), 2325-2331. doi: 10.14202/vetworld.2021.2325-2331.
- Atherton MJ, Braceland M, Fontaine S, Waterston MM, Burchmore RJ, Eadie S, Eckersall PD, Morris JS (2013): Changes in the serum proteome of canine lymphoma identified by electrophoresis and mass spectrometry. *Vet J.*, 196(3), 320–324.
- Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P (2017): Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.*, 19(8), 512-516.
- Barić Rafaj R, Kuleš J, Selanec J, Vrkić N, Zovko V, Zupančič M, Trampuš Bakija A, Matijatko V, Crnogaj M, Mrljak V (2013): Markers of Coagulation Activation, Endothelial Stimulation, and Inflammation in Dogs with Babesiosis. *J Vet Intern Med.*, 27(5), 1172–1178.
- Baumann H & Gauldie J (1994): The acute phase response. *Immunol Today.*, 15(2), 74-80.
- Bathen-Noethen A, Carlson R, Menzel D, Mischke R, Tipold A (2008): Concentrations of Acute-Phase Proteins in Dogs with Steroid Responsive Meningitis-Arteritis. *J Vet Intern Med.*, 22(5), 1149–1156.
- Bayramli G & Ulutas B (2008): Acute phase protein response in dogs with experimentally induced gastric mucosal injury. *Vet Clin Pathol.*, 37(3), 312–316.
- Bell SC, Carter SD, Bennett D (1991): Canine distemper viral antigens and antibodies in dogs with rheumatoid arthritis. *Res Vet Sci*, 50(1), 64–68.
- Bellah JR, Shull RM, Selcer EV (1986): Ehrlichia canis-related polyarthritis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.*, 189(8), 922-923.
- Bennett D (1987a): Immune-based erosive inflammatory joint disease of the dog: canine rheumatoid arthritis. *J Small Anim Pract.*, 28(9), 779-797.
- Bennett D, (1987b): Immune-based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 3. Canine idiopathic polyarthritis. *J Small Anim Pract.*, 28(10), 909-928.
- Bennett D, (1990): Immuninduzierte Arthritiden. In: 21. Jahresversammlung der Schweizerischen Vereinigung für Kleintiermedizin, Biel; Kongressbericht. S. 193-214.
- Bennett D, (1997): Inflammatory arthropathies. The immune based arthritides. In: VIFK, Flims, Kongressbericht, S. 21-49.

- Bennett D (2005): Immune-mediated and infective arthritis. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine/Hrsg.: Ettinger SJ, Feldman EC, (eds.), 6th edition, S.1875–1886, Philadelphia: Saunders -ISBN 1-4160-0110-7.
- Bennett D (2010): Immune-mediated and infective arthritis. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine-Diseases of the dog and the cat/Hrsg.: Ettinger SJ, Feldman EC, (eds.), 7th edition, S. 743–749, Philadelphia: Saunders -ISBN 978-1-4160-6593-7.
- Bennett D & Kirkham D (1987): The laboratory identification of serum rheumatoid factor in the dog. *J Comp Pathol.*, 97(5), 541–550.
- Biomarkers Definitions Working Group., (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.*, 69(3), 89–95.
- Black VL, Whitworth FJS & Adamantos S (2018): Pyrexia in juvenile dogs: a review of 140 referred cases. *J Small Animl Pract*, 60(2), 116–120.
- Boal S & Miguel Carreira L (2015): Serum and synovial fluid C-reactive protein level variations in dogs with degenerative joint disease and their relationships with physiological parameters. *Vet Res Commun*, 39(3), 163–169.
- Bohnhorst JO, Hanssen I & Moen T (2002): Immune-mediated fever in the dog. Occurrence of antinuclear antibodies, rheumatoid factor, tumor necrosis factor and interleukin-6 in serum. *Acta Vet Scand.*, 43(3), 165–171.
- Boston SE, Moens NM, Kruth SA, Southorn EP (2003): Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Am J Vet Res.*, 64(11), 1369–1375.
- Bremer HD, Hillström A, Kånåhols M, Hagman R, Hansson-Hamlin H (2017): Serum C-reactive protein concentrations in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers with immune-mediated rheumatic disease. *Acta Vet Scand.*, 59(1), 21.
- Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT (2008): Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.*, 233(8), 1278–1283.
- Brown AL, Shiel RE & Irwin PJ (2015): Clinical, haematological, cytokine and acute phase protein changes during experimental *Babesia gibsoni* infection of beagle puppies. *Exp Parasitol.*, 157(C), 185–196.
- Buser FC, Schweighauser A, Im Hof-Gut M, Bigler B, Marti E, Mirkovitch J, Francey T (2019): Evaluation of C-reactive protein and its kinetics as a prognostic indicator in canine leptospirosis. *J Small Anim Pract.*, 60(8), 477–485.
- Caldin M, Tasca S, Carli E, Bianchini S, Furlanello T, Martinez-Subiela S, Cerón JJ (2009): Serum acute phase protein concentrations in dogs with hyperadrenocorticism with and without concurrent inflammatory conditions. *Vet Clin Pathol.*, 38(1), 63–68.
- Canonne AM, Menard M, Maurey C, Benchrekroun G, Fernandes Rodrigues N, Billen F, Clercx C (2021): Comparison of C-reactive protein concentrations in dogs with *Bordetella bronchiseptica* infection and aspiration bronchopneumonia. *J Vet Intern Med.*, 35(3), 1519–1524.

- Carney PC, Ruaux CG, Suchodolski JS, Steiner JM (2011): Biological Variability of C-Reactive Protein and Specific Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity in Apparently Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.*, 25(4), 825–830.
- Carretón E, Morchón R, Simón F, Juste MC, Méndez JC, Montoya-Alonso JA (2014). Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in the assessment of the severity of canine dirofilariosis. *Vet Parasitol.*, 206(1-2), 43–47.
- Carretón E, Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Tvarijonavičiute A, Caro-Vadillo A, Montoya-Alonso JA (2017): Acute phase proteins and markers of oxidative stress to assess the severity of the pulmonary hypertension in heartworm-infected dogs. *Parasit Vectors.*, 10(S2), 193–197.
- Carter SD, Bell SC, Bari AS, Bennett D (1989): Immune complexes and rheumatoid factors in canine arthritides. *Ann Rheum Dis.*, 48(12), 986–991.
- Cartier A, Côté M, Lemieux I, Pérusse L, Tremblay A, Bouchard C, Després JP (2009): Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity?, *Am J Clin Nutr.*, 89 (5), 1307–1314.
- Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB (2008): C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med.*, 264(4), 295–314.
- Caspi D, Baltz ML, Snel F, Gruys E, Niv D, Batt RM, Munn EA, Buttress N, Pepys MB (1984): Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology.*, 53(2), 307–313.
- Caspi D, Snel FW, Batt RM, Bennett D, Rutteman GR, Hartman EG, Baltz ML, Gruys E, Pepys MB (1987): C-reactive protein in dogs. *Am J Vet Res.*, 48(6), 919–921.
- Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V (2002): The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Pept Lett.*, 9(3), 211–223.
- Cerón JJ, Eckersall PD & Subiela SM (2005): Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet Clin Pathol.*, 34(2), 85-99.
- Cerón JJ, Martínez-Subiela S, Ohno K, Caldin M (2008): A seven-point plan for acute phase protein interpretation in companion animals. *Vet J.* 177(1), 6-7.
- Cerón JJ, Pardo-Marin L, Caldin M, Furlanello T, Solano-Gallego L, Tecles F, Bernal L, Baneth G, Martínez-Subiela S (2018): Use of acute phase proteins for the clinical assessment and management of canine leishmaniosis: general recommendations. *BMC Vet Res.*, 14(1), 196.
- Chabanne L, Fournel C, Faure JR, Veysseyre CM, Rigal D, Bringuier JP, Monier JC (1993): IgM and IgA rheumatoid factors in canine polyarthritis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 39(4), 365-379.
- Chase D, McLauchlan G, Eckersall PD, Pratschke J, Parkin T, Pratschke K (2012): Acute phase protein levels in dogs with mast cell tumours and sarcomas. *Vet Rec.*, 170(25), 648–648.
- Chien SC, Chen CY, Lin CF, Yeh HI (2017): Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease. *Biomark Res.*, 31(5), 1-9.

- Choo SZ & Brown F, (2017): Subclinical atypical haemolytic uremic syndrome relapse following discontinuation of eculizumab. *Nephrology.*, 22, 4–6.
- Christensen MB, Langhorn R, Goddard A, Andreasen EB, Moldal E, Tvarijonaviciute A, Kirpensteijn J, Jakobsen S, Persson F, Kjølgaard-Hansen M (2014): Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs. *Can Vet J.*,55(2), 161–168.
- Clements DN, Gear RNA, Tattersall J, Carmichael S & Bennett D (2004): Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997-2002). *J Am Vet Med Assoc.*, 224(8), 1323–1327.
- Clos Du TW & Mold C (2004): C-reactive protein. *Immunol Res.*, 30(3), 261–277.
- Colopy SA, Baker TA & Muir P (2010): Efficacy of leflunomide for treatment of immune-mediated polyarthritis in dogs: 14 cases (2006–2008). *J Am Vet Med Assoc.*, 236(3), 312–318.
- Colville-Nash PR & Scott DL (1992): Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis.*, 51(7), 919–925.
- Conner JG, Eckersall PD, Ferguson J, Douglas TA (1988): Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res Vet Sci.*, 45(1), 107–110.
- Cope AP, Schulze-Koops H & Aringer M (2007): The central role of T cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 25(5 Suppl 46), 4–11.
- Corral MJ, Moyaert H, Fernandes T, Escalada M, Kira S Tena J, Walters RR, Stegemann MR (2021): A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Vet Anaesth Analg.*, 48(6), 943-955.
- Couto CG, Cerón JJ, Parra MD, Martínez-Subiela S, Iazbik MC (2009): Acute phase protein concentrations in retired racing Greyhounds. *Vet Clin Pathol.*, 38(2), 219–223.
- Cray, C., (2012): Acute phase proteins in animals. *Prog Mol Biol Transl Sci.*,105, 113–150.
- Craig SM, Fry JK, Rodrigues Hoffmann A, Manino P, Heilmann RM, Suchodolski JS, Steiner JM, Hottinger HA, Hunter SL, Lidbury JA (2016): Serum C-reactive protein and S100A12 concentrations in dogs with hepatic disease. *J Small Anim Pract.*, 57(9), 459–464.
- Crawford K, Warman SM, Marques AI, Yool DA, Eckersall PD, McCulloch E, Lynn K, Mellanby RJ, Gow AG (2014): Serum haptoglobin concentrations in dogs with liver disease. *Vet Rec.*, 173(23), 579–579.
- Crossley R, Coloma A, Ríos C, Gonzalez C (2010): Determination of C-reactive protein in female dogs with benign and malignant mammary tumors. *Arch Med Vet.*, 42,101-105.
- Dąbrowski R, Wawron W & Kostro K (2007): Changes in CRP, SAA and haptoglobin produced in response to ovariohysterectomy in healthy bitches and those with pyometra. *Theriogenology*, 67(2), 321–327.
- Dabrowski R, Kostro K, Lisiecka U, Szczubiał M, Krakowski L (2009): Usefulness of C-reactive protein, serum amyloid A component, and haptoglobin determinations in bitches with pyometra for monitoring early post-ovariohysterectomy complications. *Theriogenology.*,72(4), 471-476.

- Dąbrowski R, Kostro K, Szczubiał M (2013): Concentrations of C-reactive protein, serum amyloid A, and haptoglobin in uterine arterial and peripheral blood in bitches with pyometra. *Theriogenology.*, 80(5), 494-497.
- Dąbrowski R, Szczubiał M, Kostro K, Wawron W, Ceron JJ, Tvarijonavičiute A (2015): Serum insulin-like growth factor-1 and C-reactive protein concentrations before and after ovariohysterectomy in bitches with pyometra. *Theriogenology.*, 83(4), 474-477.
- D'agostino LE, Ventimiglia F, Verna JA, Colina Ade L, Aguirre Y, Arturi A, Capparelli A (2013): Correlation between DAS-28 and neopterin as a biochemical marker of immune system activation in early rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.*, 46(1), 44-49.
- Day MJ & Bennett D (2012): Immune-mediated musculoskeletal and neurological disease. In: *Clinical immunology of the dog and cat/Hrsg.: Day MJ*, 2. Auflage, S. 172–200, London: Manson Publishing/The Veterinary Press - ISBN-978-1840761719.
- Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF (1986): Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol.*, 25(1):44-49.
- Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM (2017): Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 31(1), 3-18.
- De Rooster H, Cox E, van Bree H (2000): Prevalence and relevance of antibodies to type-I and -II collagen in synovial fluid of dogs with cranial cruciate ligament damage. *Am J Vet Res.*, 61(11), 1456-1461.
- Dixon JS, Bird HA, Sitton NG, Pickup ME, Wright V (1984): C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.*, 13(1), 39-44.
- Do Prado AD, Staub HL, Bisi MC, da Silveira IG, Mendonça JA, Polido-Pereira J, Fonseca JE (2018): Ultrasound and its clinical use in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Adv Rheumatol.*, 2;58(1), 19.
- Dobryszcka W, Elwyn DH, Kukral JC (1969): Isolation and chemical composition of canine haptoglobin. *Biochim Biophys Acta.*, 175(1), 220-222.
- Dobryszcka W (1997): Biological functions of haptoglobin--new pieces to an old puzzle. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.*, 35(9), 647-654.
- Domanjko Petrič A, Lukman T, Verk B, Nemeč Svete A (2018): Systemic inflammation in dogs with advanced-stage heart failure. *Acta Vet Scand.*, 60(1), 20.
- Dunn KJ & Dunn JK (1998): Diagnostic investigations in 101 dogs with pyrexia of unknown origin. *J Small Anim Pract.*, 39(12), 574–580.
- Eaton JW, Brandt P, Mahoney JR, Lee JT Jr (1982): Haptoglobin: a natural bacteriostat. *Science.*, 215(4533), 691-693.
- Ebersole JL, Cappelli D (2000): Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000.*, 23(1), 19-49.
- Eckersall PD, Conner JG, Parton H (1989): An enzyme-linked immunosorbent assay for canine C-reactive protein. *Vet Rec.*, 124(18), 490-491.

- Eckersall PD, Duthie S, Safi S, Moffatt D, Horadagoda NU, Doyle S, Parton R, Bennett D, Fitzpatrick NL (1999): An automated biochemical assay for haptoglobin: Prevention of interference from albumin. *Comp Haematol Int*, 9, 117–124.
- Eckersall PD (2008): Proteins, Proteomics, and the Dysproteinemias. In: *Clinical biochemistry domestic animals/Hrsg.: Kaneko, Harvey and Bruss*, 6th edition, S.117-141, Elsevier – ISBN 9780123704917.
- Eckersall PD & Bell R (2010): Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. *Vet J.*, 185(1), 23-27.
- Ehrensperger F (2018): Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever [Autoimmune diseases in dogs and their impact for breeding programs with special reference of the Nova Scotia Duck Tolling Retriever]. *Schweiz Arch Tierheilkd.*, 160(12), 711-717.
- Ekstrand C, Pettersson H, Gehring R, Hedeland M, Adolfsson S, Lilliehöök I (2021): Prednisolone in Dogs-Plasma Exposure and White Blood Cell Response. *Front Vet Sci.*, 8, 666219. doi: 10.3389/fvets.2021.666219.
- Enginler SO, Ateş A, Diren Sığircı B, Sontaş BH, Sönmez K, Karaçam E, Ekici H, Evkuran Dal G, Gürel A (2014): Measurement of C-reactive protein and prostaglandin F2 α metabolite concentrations in differentiation of canine pyometra and cystic endometrial hyperplasia/mucometra. *Reprod Domest Anim.*, 49(4), 641-647.
- Epstein FH & Dinarello CA (1984): Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med.*, 311(22), 1413-1418.
- Escribano D, Cihan H, Martínez-Subiela S, Levent P, Kocaturk M, Aytug N, Cerón JJ, Tvarijonaviciute A, Yilmaz Z (2017): Changes in serum proteins in dogs with Ehrlichia canis infection. *Microb Pathog.*, 113, 34-39.
- Evangeliatos G, Fragoulis GE, Koulouri V, Lambrou GI (2019): MicroRNAs in rheumatoid arthritis: From pathogenesis to clinical impact. *Autoimmun Rev.*, 18(11), 1023-1291.
- Fank K, Jasensky A, Weber C, Müller E, Kohn B (2019): Neopterin als neuer diagnostischer Marker bei immunbedingter Polyarthritis (IMPA) des Hundes? *Tierärztl Prax Ausg Kleintiere Heimtiere*, 47(2), 140.
- Favrot C, Fischer N, Rostaher A, Olivery T (2021): Evaluation of plasma C-reactive protein as abiomarker in dogs with atopic dermatitis receiving allergen-specific immunotherapy: a pilot study. *Schweizer Archiv Tierheilkunde*, 163(1), 67-72.
- Fazio F, Casella S, Giannetto C, Giudice E, Piccione G (2015): Characterization of acute phase proteins and oxidative stress response to road transportation in the dog. *Exp Anim.*, 64(1), 19-24.
- Fergestad ME, Jahr TH, Krontveit RI, Skancke E (2016): Serum concentration of gastrin, cortisol and C-reactive protein in a group of Norwegian sled dogs during training and after endurance racing: a prospective cohort study. *Acta Vet Scand.*, 58, 24.
- Ferreira RF, Dittrich RL, Zimmermann IB, Ljubic BB, Mrljak V, Eckersall PD (2021): Differential acute-phase protein responses in dogs seropositive or seronegative for Neospora caninum. *Parasitol Res.*, 120(10), 3529-3535.

- Fishman WH (1990): Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clin Biochem.*, 23(2), 99–104.
- Foreman M, Vettorato E, Caine A, Monti P, Cherubini GB, Eminaga S (2021): Serum C-reactive protein in dogs with paraplegia secondary to acute intervertebral disc extrusion. *J Vet Intern Med.*, 35(4), 1857-1864.
- Foster JD, Sample S, Kohler R, Watson K, Muir P, Trepanier LA (2014): Serum biomarkers of clinical and cytologic response in dogs with idiopathic immune-mediated polyarthropathy. *J Vet Intern Med.*, 28(3), 905-911.
- Fox RI (1998): Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.*, 53, 20-26.
- Fransson BA, Bergström A, Wardrop KJ, Hagman R (2007): Assessment of three automated assays for C-reactive protein determination in dogs. *Am J Vet Res.*, 68(12), 1281-1286.
- Friedenberg SG, Buhrman G, Chdid L, Olby NJ, Olivry T, Guillaumin J, O'Toole T, Goggs R, Kennedy LJ, Rose RB, Meurs KM (2016): Evaluation of a DLA-79 allele associated with multiple immune-mediated diseases in dogs. *Immunogenetics.*, 68(3), 205-217.
- Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM (2004): Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc.*, 104(8), 1258-1264.
- Furlanello T & Reale I (2020): First description of reactive arthritis secondary to leptospirosis in a dog. *Iran J Vet Res.*, 21(2):146-149.
- Galezowski AM, Snead EC, Kidney BA, Jackson ML (2010): C-reactive protein as a prognostic indicator in dogs with acute abdomen syndrome. *J Vet Diagn Invest.*, 22(3), 395-401.
- Gauldie J, Richards C, Baumann H (1992): IL6 and the acute phase reaction. *Res Immunol.*, 143(7), 755-759.
- Gear RN, Bacon NJ, Langley-Hobbs S, Watson PJ, Woodger N, Herrtage ME (2006): Panniculitis, polyarthritis and osteomyelitis associated with pancreatic neoplasia in two dogs. *J Small Anim Pract.*, 47(7), 400-404.
- Gershony LC, Belanger JM, Short AD, Le M, Hytönen MK, Lohi H, Famula TR, Kennedy LJ, Oberbauer AM (2019): DLA class II risk haplotypes for autoimmune diseases in the bearded collie offer insight to autoimmunity signatures across dog breeds. *Canine Genet Epidemiol.*, 6, 2.
- Ghmati EL SM, Van Hoeyveld EM, Van Strijp JG, Ceuppens JL, Stevens EA (1996): Identification of haptoglobin as an alternative ligand for CD11b/CD18. *J Immunol.*, 156(7), 2542-2552.
- Ghmati EL SM, Arredouani M, Van Hoeyveld EM, Ceuppens JL, Stevens EA (2002): Haptoglobin interacts with the human mast cell line HMC-1 and inhibits its spontaneous proliferation. *Scand J Immunol.*, 55(4), 352-358.
- Goldstein RE & Lappin MR (2014): Infectious causes of Polyarthritis in Dogs. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV/Hrsg.*: Bonagura JD, Twedt DC, eds., S.1224–1228, Philadelphia: Saunders - ISBN 978-1-4377-2689-3.

- Gori E, Pierini A, Lippi I, Ceccherini G, Perondi F, Marchetti V (2020): Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. *N Z Vet J.*, 68(6), 345-348.
- Gow AG, Marques AI, Yool DA, Crawford K, Warman SM, Eckersall PD, Jalan R, Mellanby RJ (2012): Dogs with congenital porto-systemic shunting (cPSS) and hepatic encephalopathy have higher serum concentrations of C-reactive protein than asymptomatic dogs with cPSS. *Metab Brain Dis.*, 27(2), 227-229.
- Gregory CR, (2014). Immunosuppressive Agents. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XV/Hrsg: Bonagura JD, Twedt DC, eds., S.268-274, Philadelphia: Saunders - ISBN 978-1-4377-2689-3.
- Gressner AM & Arndt T (2019): Albumin In: Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik/Hrsg.: Gressner AM & Arndt T, 3. Auflage, S. 55, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Deutschland - ISBN 978-3-662-48985-7.
- Griebsch C, Arndt G, Raila J, Schweigert FJ, Kohn B (2009): C-reactive protein concentration in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Clin Pathol.*, 38(4):421-425.
- Grobman M, Outi H, Rindt H, Reiner C (2017): Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy. *J Vet Intern Med.*, 31(5),1430-1440.
- Guo X, Wang S, Godwood A, Close D, Ryan PC, Roskos LK, White WI (2019): Pharmacodynamic biomarkers and differential effects of TNF- and GM-CSF-targeting biologics in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*, 22(4), 646-653.
- Hammad DBM, Liyanapathirana V, Tonge DP (2019): Molecular characterisation of the synovial fluid microbiome in rheumatoid arthritis patients and healthy control subjects. *PLoS One.*, 14(11), e0225110. doi: 10.1371/journal.pone.0225110.
- Hansson-Hamlin H & Lilliehöök I (2009): A possible systemic rheumatic disorder in the Nova Scotia duck tolling retriever. *Acta Vet Scand.*, 51(1), 16.
- Harvey JW & West CL (1987): Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Vet Pathol.*, 24(1):90-92.
- Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, Manger B, Kleyer A, Reiser M, Finzel S, Tony HP, Kleinert S, Feuchtenberger M, Fleck M, Manger K, Ochs W, Schmitt-Haendle M, Wendler J, Schuch F, Ronneberger M, Lorenz HM, Nuesslein H, Alten R, Demary W, Henes J, Schett G, Rech J (2016): Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.*, 75(1), 45-51.
- Hayashi S, Jinbo T, Iguchi K, Shimizu M, Shimada T, Nomura M, Ishida Y, Yamamoto S (2001): A comparison of the concentrations of C-reactive protein and alpha1-acid glycoprotein in the serum of young and adult dogs with acute inflammation. *Vet Res Commun.*, 25(2), 117-126.
- Hegemann N, Wondimu A, Kohn B, Brunnberg L, Schmidt MF (2005): Cytokine profile in canine immune-mediated polyarthritis and osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol.*, 18(2), 67-72.

- He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J (2020): Correlation between albumin to fibrinogen ratio, C-reactive protein to albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim.*, 500, 149-154.
- Higgins MA, Berridge BR, Mills BJ, Schultze AE, Gao H, Searfoss GH, Baker TK, Ryan TP (2003): Gene expression analysis of the acute phase response using a canine microarray. *Toxicol Sci.*, 74(2), 470-484.
- Hillström A, Hagman R, Tvedten H, Kjelgaard-Hansen M (2014): Validation of a commercially available automated canine-specific immunoturbidimetric method for measuring canine C-reactive protein. *Vet Clin Pathol.*, 43(2), 235-243.
- Hillström A, Bylin J, Hagman R, Björhall K, Tvedten H, Königsson K, Fall T, Kjelgaard-Hansen M (2016): Measurement of serum C-reactive protein concentration for discriminating between suppurative arthritis and osteoarthritis in dogs. *BMC Vet Res.*, 12(1), 240.
- Holm JL, Rozanski EA, Freemann LM, Webster CRL (2004): C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *J Vet Emerg Crit Care*, 14(3), 183-186.
- Holst BS, Gustavsson MH, Johannisson A, Hillström A, Strage E, Olsson U, Axner E, Lilliehöök I (2019): Inflammatory changes during canine pregnancy. *Theriogenology.*, 125, 285-292.
- Hurlimann J, Thorbecke GJ, Hochwald GM (1966): The liver as the site of C-reactive protein formation. *J Exp Med.*, 123(2), 365-78.
- Iannino F, Salucci S, Di Provvido A, Paolini A, Ruggieri E (2018): Bartonella infections in humans dogs and cats. *Vet Ital.*, 54(1), 63-72.
- Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J (2003): The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.*, 33(1), 152-161.
- Jacques D, Cauzinille L, Bouvy B, Dupre G (2002): A retrospective study of 40 dogs with polyarthritis. *Vet Surg.*, 31(5), 428-34.
- Jain S, Gautam V, Naseem S (2011): Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci.*, (1), 118-127.
- Jasensky AK, Bondzio A, Murugaiyan J, Siebert U, Roesler U, Kohn B, Einspanier R (2014): Characterization of the native C-reactive protein (cCRP) and the corresponding liver mRNA in dogs. *Biochem Biophys Res Commun.*, 452(3), 462-467.
- Jasensky AK, Klenner S, Einspanier R, Kohn B (2015): Evaluation of three different point-of-care tests for quantitative measurement of canine C-reactive protein. *Vet Clinl Pathol.*, 44(2), 205-214.
- Jasensky AK, Stiller J, Einspanier R, Kohn B (2018): Review: Akute-Phase-Proteine in der Kleintiermedizin. *Kleintierprax.*, (63), 594–610.
- Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, Benson TJ, Evans R (2003): A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.*, 17(3), 291-297.
- Johnson KC & Mackin A (2012a): Canine immune-mediated polyarthritis: part 1: pathophysiology. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 48(1), 12-17.

- Johnson KC, Mackin A (2012b): Canine immune-mediated polyarthritis: part 2: diagnosis and treatment. *J Am Anim Hosp Assoc.*, 48(2), 71-82.
- Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, Kvien TK, Wohlfahrt J, Bendtzen K, Frisch M (2008): Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis.*, 67(6), 860-866.
- Kay J & Upchurch KS (2012): ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*., 51 Suppl 6, vi5-9.
- Kaneko JJ (1997). Serum proteins and the dysproteinemias. In: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals/Hrsg.: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, eds., 5th edition, S.117-138, San Diego, CA: Academic Press - ISBN 978-0123963055.*
- Kanno N, Hayakawa N, Suzuki S, Harada Y, Yogo T, Hara Y (2019): Changes in canine C-reactive protein levels following orthopaedic surgery: a prospective study. *Acta Vet Scand.*, 61(1), 33.
- Kent J (2014): Acute phase proteins: their use in veterinary diagnosis. *Br Vet J.*, 148(4), 279-282.
- Ketrat S, Japrun D, Pongprayoon P (2020): Exploring how structural and dynamic properties of bovine and canine serum albumins differ from human serum albumin. *J Mol Graph Model.*, 98, 107601.
- Kim H & Baumann H (1997): The carboxyl-terminal region of STAT3 controls gene induction by the mouse haptoglobin promoter. *J Biol Chem.*, 272(23), 14571-14579.
- Kjelgaard-Hansen M, Jensen AL, Kristensen AT (2003): Evaluation of a commercially available human C-reactive protein (CRP) turbidometric immunoassay for determination of canine serum CRP concentration. *Vet Clin Pathol.*, 32(2), 81-87.
- Kjelgaard-Hansen M, Jensen AL, Houser GA, Jessen LR, Kristensen AT (2006): Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. *Acta Vet Scand.*, 48(1), 9.
- Kjelgaard-Hansen M, Jacobsen S (2011): Assay validation and diagnostic applications of major acute-phase protein testing in companion animals. *Clin Lab Med.*, 31(1), 51-70.
- Kjelgaard-Hansen M, Strom H, Mikkelsen LF, Eriksen T, Jensen AL, Luntang-Jensen M (2013): Canine serum C-reactive protein as a quantitative marker of the inflammatory stimulus of aseptic elective soft tissue surgery. *Vet Clin Pathol.*, 42(3), 342-345.
- Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z (2010): Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract.*, 51(9), 478-483.
- Kocaturk M, Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Tecles F, Eralp O, Yilmaz Z, Ceron JJ (2015): Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. *J Small Anim Pract.*, 56(2), 119-124.
- Kohn B, Garner M, Lübke S, Schmidt MFG, Bennett D, Brunnberg L (2003): Polyarthritis following vaccination in four dogs. *Vet Comp Ortho Traum.*, 16(01), 6-10.

- Kohn B Lübke S, Schmidt MFG, Brunberg L (2005): Idiopathische immunbedingte Polyarthritus Typ I beim Hund: Inzidenz, Klinik, Laborbefunde, Therapie und Verlauf von 16 Fällen (1996-2000). *Kleintierpraxis*, 50(7), 415-426.
- Kohn B (2007): Canine immune-mediated polyarthritis. *Euro J Comp Anim Pract.*, 17(2), 119-124.
- Kohn B (2017): Immunbedingte (Poly-)Arthritiden, immuninduzierte Arthritiden, immunreaktive Arthropathien. In: *Praktikum der Hundeklinik/Hrsg.: Kohn B, Schwarz G, 12. Auflage, S.1120-1126. Stuttgart: Enke Verlag - ISBN 978-3-13-219961-3.*
- Koj A (1985): Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase proteins. *Blut.*, 51(4), 267-274.
- Kojima K, Ohno K, Kanemoto H, Goto-Koshino Y, Fukushima K, Tsujimoto H (2017): Analysis of serum corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in dogs with hepatobiliary diseases. *J Small Anim Pract.*, 58(5), 257-262.
- Köster LS, Van Schoor M, Goddard A, Thompson PN, Matjila PT, Kjelgaard-Hansen M (2009): C-reactive protein in canine babesiosis caused by *Babesia rossi* and its association with outcome. *J S Afr Vet Assoc.*, 80(2), 87-91.
- Kraft W & Dürr M (2014). Serumproteine-Plasmaproteine. In: *Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin/Hrsg.: Moritz A, 7. Auflage, S. 292-303, Stuttgart: Schattauer GmbH - ISBN 978-3-7945-2737-3.*
- Kum C, Voyvoda H, Sekkin S, Karademir U, Tarimcilar T (2013): Effects of carprofen and meloxicam on C-reactive protein, ceruloplasmin, and fibrinogen concentrations in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Am J Vet Res.*, 74(10), 1267-73.
- Kumazaki T, Urushibara N, Ishii S (1992): Amino acid sequence and disulfide-bridge location of canine haptoglobin. *J Biochem.*, 112(1), 11-19.
- Kuribayashi T, Shimada T, Matsumoto M, Kawato K, Honjyo T, Fukuyama M, Yamamoto Y, Yamamoto S (2003): Determination of serum C-reactive protein (CRP) in healthy beagle dogs of various ages and pregnant beagle dogs. *Exp Anim.*, 52(5), 387-390.
- Kuribayashi T, Seita T, Momotani E, Yamazaki S, Hagimori K, Yamamoto S (2015): Elimination Half-Lives of Acute Phase Proteins in Rats and Beagle Dogs During Acute Inflammation. *Inflammation.*, 38(4), 1401-1405.
- Kushner I (1982): The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci.*, 389, 39-48.
- Kushner I & Rzewnicki DL (1994): The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol.*, 8(3), 513-530.
- Larsen A (1988): The relation of radiographic changes to serum acute-phase proteins and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.*, 17(2), 123-129.
- Levy SA & Magnarelli LA (1992): Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *J Am Vet Med Assoc.*, 200(3), 344-347.

- Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE (2001): Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem.*, 276(45), 42077-42083.
- Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S (2020): Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.*, 9(4), 880.
- Littlejohn EA & Monrad SU (2018): Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.*, 45(2), 237-255.
- Littman MP, Gerber B, Goldstein RE, Labato MA, Lappin MR, Moore GE (2018): ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *J Vet Intern Med.*, 32(3), 887-903.
- Lisiecka U, Dudek K, Brodzki A, Kostro K, Czop M, Brodzki P (2019): Evaluation of Serum Acute Phase Protein Concentrations in Dogs with Circumanal Gland Tumours. *J Comp Pathol.*, 171, 12-18.
- Lobetti RG, Möhr AJ, Dippenaar T, Myburgh E (2000): A preliminary study on the serum protein response in canine babesiosis. *J S Afr Vet Assoc.*, 71(1), 38-42.
- Lowrie M, Penderis J, McLaughlin M, Eckersall PD, Anderson TJ (2009a): Steroid responsive meningitis-arteritis: a prospective study of potential disease markers, prednisolone treatment, and long-term outcome in 20 dogs (2006-2008). *J Vet Intern Med.*, 23(4), 862-870.
- Lowrie M, Penderis J, Eckersall PD, McLaughlin M, Mellor D, Anderson TJ (2009b): The role of acute phase proteins in diagnosis and management of steroid-responsive meningitis arteritis in dogs. *Vet J.*, 182(1), 125-130.
- Lucas V, Barrera R, Duque FJ, Ruiz P, Zaragoza C (2015): Effect of exercise on serum markers of muscle inflammation in Spanish Greyhounds. *Am J Vet Res.* 76(7), 637-643.
- Lübke S (2002): Immunbedingte Polyarthritits beim Hund, eine retro- und prospektive Studie (1996-2000) [Dissertation]. Berlin: Freie Universität - ISBN 3-8325-0135-5.
- MacWilliams PS, Friedrichs KR (2003): Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 33(1), 153-178.
- Marnell L, Mold C, Du Clos TW (2005): C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol.*, 117(2), 104-111.
- Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Cerón JJ (2002): Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet Rec.*, 150(8), 241-244.
- Martínez-Subiela S, Ginel PJ, Cerón JJ (2004): Effects of different glucocorticoid treatments on serum acute phase proteins in dogs. *Vet Rec.*, 154(26), 814-817.
- Martínez-Subiela S, Caldin M, Parra MD, Ottolini N, Bertolini G, Bernal LJ, García-Martínez JD, Cerón JJ (2011): Canine C-reactive protein measurements in cerebrospinal fluid by a time-resolved immunofluorimetric assay. *J Vet Diagn Invest.*, 23(1), 63-67.
- Martínez-Subiela S, García-Martínez JD, Tvarijonaviciute A, Tecles F, Caldin M, Bernal LJ, Cerón JJ (2013): Urinary C reactive protein levels in dogs with leishmaniasis at different stages of renal damage. *Res Vet Sci.*, 95(3), 924-929.

- Mastrorilli C, Dondi F, Agnoli C, Turba ME, Vezzali E, Gentilini F (2007): Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans Australis* serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001-2004). *J Vet Intern Med.*, 21(1), 3-10.
- Matijatko V, Mrljak V, Kis I, Kucer N, Forsek J, Zivicnjak T, Romić Z, Simec Z, Ceron JJ (2007): Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with *Babesia canis*. *Vet Parasitol.*, 144(3-4), 242-250.
- McCarthy C, Saldova R, Wormald MR, Rudd PM, McElvaney NG, Reeves EP (2014): The role and importance of glycosylation of acute phase proteins with focus on alpha-1 antitrypsin in acute and chronic inflammatory conditions. *J Proteome Res.*, 13(7), 3131-3143.
- McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjelgaard-Hansen M, Goddard A (2013): Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. *J Am Vet Med Assoc.*, 243(3), 361-366.
- McConkey SE, López A, Shaw D, Calder J (2002): Leishmanial polyarthritis in a dog. *Can Vet J.*, 43(8), 607-9.
- McGrotty YL, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Reid SW, Eckersall PD (2003): Haptoglobin concentrations in a canine hospital population. *Vet Rec.*, 152(18), 562-564.
- McGrotty YL, Arteaga A, Knottenbelt CM, Ramsey IK, Eckersall PD (2005): Haptoglobin concentrations in dogs undergoing trilostane treatment for hyperadrenocorticism. *Vet Clin Pathol.*, 34(3), 255-258.
- Merlo A, Rezende BC, Franchini ML, Simões DM, Lucas SR (2007): Serum C-reactive protein concentrations in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy. *J Am Vet Med Assoc.*, 230(4), 522-526.
- Méndez JC, Carretón E, Martínez S, Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Montoya-Alonso JA (2014): Acute phase response in dogs with *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol.*, 204(3-4), 420-425.
- Méndez JC, Carretón E, Martínez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Montoya-Alonso JA (2015): Acute phase protein response in heartworm-infected dogs after adulticide treatment. *Vet Parasitol.*, 209(3-4), 197-201.
- Mette C, Baagoe CD, Jacobsen S, Bojesen AM, Petersen MR, Lehn-Jensen H (2010): Evaluation of the systemic acute phase response and endometrial gene expression of serum amyloid A and pro- and anti-inflammatory cytokines in mares with experimentally induced endometritis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 138(1-2), 95-105.
- Militello C, Pasquini A, Medina Valentin AA, Simčič P, De Feo G, Lubas G (2020): The Canine Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR): Evaluation of a Point-of-Care Testing Device (MINIPET DIESSE). *Vet Med Int.*, 2020:3146845, doi: 10.1155/2020/3146845.
- Mischke R, Waterston M, Eckersall PD (2007): Changes in C-reactive protein and haptoglobin in dogs with lymphatic neoplasia. *Vet J.*, 174(1), 188-192.
- Mitchell KD, Kruth SA, Wood RD, Jefferson B (2009): Serum acute phase protein concentrations in dogs with autoimmune hemolytic anemia. *J Vet Intern Med.*, 23(3), 585-591.
- Mold C, Baca R, Du Clos TW (2002): Serum amyloid P component and C-reactive protein opsonize apoptotic cells for phagocytosis through Fcγ receptors. *J Autoimmun.*, 19(3), 147-154.

- Mold C & Du Clos TW (2006): C-reactive protein increases cytokine responses to *Streptococcus pneumoniae* through interactions with Fc gamma receptors. *J Immunol.*, 176(12), 7598-7604.
- Moore GE, Mahaffey EA, Hoenig M (1992): Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. *Am J Vet Res.*, 53(6), 1033-1037.
- Moshage H (1997): Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol.*, 181(3), 257-266.
- Murakami K, Maeda S, Yonezawa T, Matsuki N (2016): Synovial fluid matrix metalloproteinase-2 and -9 activities in dogs suffering from joint disorders. *J Vet Med Sci.*, 78(6), 1051-1054.
- Mukorera V, Dvir E, van der Merwe LL, Goddard A (2011): Serum C-reactive protein concentration in benign and malignant canine spirocercosis. *J Vet Intern Med.*, 25(4), 963-966.
- Murata H, Shimada N, Yoshioka M (2004): Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview. *Vet J.*, 168(1), 28-40.
- Mylonakis ME, Ceron JJ, Leontides L, Siarkou VI, Martinez S, Tvarijonaviciute A, Koutinas AF, Harrus S (2011): Serum acute phase proteins as clinical phase indicators and outcome predictors in naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *J Vet Intern Med.*, 25(4), 811-817.
- Mylonakis ME, Ceron JJ, Leontides L, Rallis TS, Koutinas AF (2012): Serum acute phase proteins in dogs with symptomatic esophageal spirocercosis. *Vet Parasitol.*, 190(1-2), 191-195.
- Nakamura M, Takahashi M, Ohno K, Koshino A, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J Vet Med Sci.*, 70(2), 127-131.
- Nakken B, Papp G, Bosnes V, Zeher M, Nagy G, Szodoray P (2017): Biomarkers for rheumatoid arthritis: From molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunol Lett.*, 189, 13-18.
- Nam HS, McAnulty JF, Kwak HH, Yoon BI, Hyun C, Kim WH, Woo HM (2008): Gingival overgrowth in dogs associated with clinically relevant cyclosporine blood levels: observations in a canine renal transplantation model. *Vet Surg.*, 37(3), 247-253.
- Ndung'u JM, Eckersall PD, Jennings FW (1991): Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Trop.*, 49(2), 77-86.
- Nevill B, Leisewitz A, Goddard A, Thompson P (2010): An evaluation of changes over time in serum creatine kinase activity and C-reactive protein concentration in dogs undergoing hemilaminectomy or ovariohysterectomy. *J S Afr Vet Assoc.*, 81(1), 22-26.
- Nielsen L, Toft N, Eckersall PD, Mellor DJ, Morris JS (2007): Serum C-reactive protein concentration as an indicator of remission status in dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med.*, 21(6), 1231-1236.

- Nivy R, Caldin M, Lavy E, Shaabon K, Segev G, Aroch I (2014): Serum acute phase protein concentrations in dogs with spirocercosis and their association with esophageal neoplasia - a prospective cohort study. *Vet Parasitol.*, 203(1-2), 153-159.
- Nys G, Cobraiville G, Servais AC, Malaise MG, de Seny D, Fillet M (2019): Targeted proteomics reveals serum amyloid A variants and alarmins S100A8-S100A9 as key plasma biomarkers of rheumatoid arthritis. *Talanta.*, 204, 507-517.
- Nye G, Liebel FX, Harcourt-Brown T (2020): C-reactive protein in dogs with suspected bacterial diskospondylitis: 16 cases (2010-2019). *Vet Rec Open.*, 7(1):e000386. doi: 10.1136/vetreco-2019-000386.
- Ohno K, Yokoyama Y, Nakashima K, Setoguchi A, Fujino Y, Tsujimoto H (2006): C-reactive protein concentration in canine idiopathic polyarthritis. *J Vet Med Sci.*, 68(12), 1275-1279.
- Ohrndorf S & Backhaus M (2015): Pro musculoskeletal ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.*, 33(4 Suppl 92), 50-53.
- Oliveira ST, Messick JB, Biondo AW, Santos AP, Guimarães AM, Mohamed AS, Simões AS, Neto P, Dalmolin ML, González FHD (2010): Serum and Urinary C-Reactive Protein Concentrations in Dogs with Leptospirosis. *Acta Sci Vet.*, 38(3), 245-249.
- Ollier WE, Kennedy LJ, Thomson W, Barnes AN, Bell SC, Bennett D, Angles JM, Innes JF, Carter SD (2001): Dog MHC alleles containing the human RA shared epitope confer susceptibility to canine rheumatoid arthritis. *Immunogenetics.*, 53(8), 669-673.
- Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP (1998): Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut.*, 42(3), 387-391.
- Otabe K, Sugimoto T, Jinbo T, Honda M, Kitao S, Hayashi S, Shimizu M, Yamamoto S (1998): Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Vet Res Commun.*, 22(2), 77-85.
- Otoni CC, Heilmann RM, García-Sancho M, Sainz A, Ackermann MR, Suchodolski JS, Steiner JM, Jergens AE (2018): Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.*, 32(3), 999-1008.
- Otterness IG (1994): The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.*, 24(2), 91-104.
- Palmeiro BS (2013): Cyclosporine in veterinary dermatology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 43(1), 153-171.
- Pantchev N (2010): C-reactive protein as a marker in canine granulocytic anaplasmosis. *Vet Rec.*, 166(20), 632.
- Pardo-Marin L, Ceron JJ, Tecles F, Baneth G, Martínez-Subiela S (2019): Comparison of acute phase proteins in different clinical classification systems for canine leishmaniosis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 219, 109958. doi: 10.1016/j.vetimm.2019.109958.
- Parra MD, Tecles F, Martínez-Subiela S, Cerón JJ (2005): C-reactive protein measurement in canine saliva. *J Vet Diagn Invest.*, 17(2), 139-144.

- Pawlak A, Kutkowska J, Obmińska-Mrukowicz B, Rapak A (2017): Methotrexate induces high level of apoptosis in canine lymphoma/leukemia cell lines. *Res Vet Sci.*, 114, 518-523.
- Pedersen NC, Weisner K, Castles JJ, Ling GV, Weiser G (1976): Noninfectious canine arthritis: the inflammatory, nonerosive arthritides. *J Am Vet Med Assoc.*, 169(3), 304-310.
- Pedersen NC, Morgan JP, Vasseur PB(2000): Joint diseases of dogs and cats. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine/Hrsg.: Ettinger SJ, Feldman EC, (eds.), 5th edition, S.1875–1886, Philadelphia: Saunders -ISBN 978-0808921752.*
- Pepys MB, Hirschfield GM (2003): C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.*, 111(12), 1805-1812.
- Petersen HH, Nielsen JP, Heegaard PM (2004): Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet Res.*, 35(2), 163-187.
- Perry K (2015). Immune-mediated polyarthritis: pathophysiology and classification. *Vet Times*, 1-4).
- Planellas M, Bassols A, Siracusa C, Saco Y, Giménez M, Pato R, Pastor J (2009): Evaluation of serum haptoglobin and C-reactive protein in dogs with mammary tumors. *Vet Clin Pathol.*, 38(3), 348-352.
- Plumb DC (2018): *Plumb's Veterinary Drug Handbook: Desk, 9th edition, Wiley, Blackwell-ISBN-10 111934445X 9.*
- Pope JE, Choy EH (2021): C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*; 51(1), 219-229.
- Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL (1995): Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38(1), 44-48.
- Quorllo BA, Buch J, Chandrashekar R, Beall MJ, Breitschwerdt EB, Yancey CB, Caudill AH, Comyn A (2019): Clinicopathological findings in 41 dogs (2008-2018) naturally infected with *Ehrlichia ewingii*. *J Vet Intern Med.*, 618-629.
- Reijnierse M, Helm-Mil AV, Eshed I, Schueller-Weidekamm C (2018): Magnetic Resonance Imaging of Rheumatoid Arthritis: Peripheral Joints and Spine. *Semin Musculoskelet Radiol.*, 22(2), 127-146.
- Raila J, Schweigert FJ, Kohn B (2011): C-reactive protein concentrations in serum of dogs with naturally occurring renal disease. *J Vet Diagn Invest.*, 23(4), 710-715.
- Re S, Zanoletti, M, Emanuele E (2008): Association of inflammatory markers elevation with aggressive behavior in domestic dogs. *J Ethol.*, 27(1), 31-33.
- Rhoades AC, Vernau W, Kass PH, Herrera MA, Sykes JE (2016): Comparison of the efficacy of prednisone and cyclosporine for treatment of dogs with primary immune-mediated polyarthritis. *J Am Vet Med Assoc.*, 248(4), 395-404.
- Rieder J & Mischke R (2018): Immunsuppressive Therapie bei Hunden und Katzen. Eigenschaften von Wirkstoffen und ihre Anwendung bei verschiedenen immunvermittelten Erkrankungen. *Tierärztl Prax Ausgabe K: Kleintiere/Heimtiere*, 46(02), 105–118.

- Riggio MP, Lappin DF, Bennett D (2014): Bacteria and Toll-like receptor and cytokine mRNA expression profiles associated with canine arthritis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 160(3-4), 158-166.
- Rikihisa Y, Yamamoto S, Kwak I, Iqbal Z, Kociba G, Mott J, Chichanasiriwithaya W (1994): C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein levels in dogs infected with *Ehrlichia canis*. *J Clin Microbiol.*, 32(4), 912-917.
- Rinaudo-Gaujous M, Blasco-Baque V, Miossec P, Gaudin P, Farge P, Roblin X, Thomas T, Paul S, Marotte H (2019): Infliximab Induced a Dissociated Response of Severe Periodontal Biomarkers in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Clin Med.*, 8(5), 751.
- Romiszewski P, Kostro K, Lisiecka U (2018): Effects of subclinical inflammation on C-reactive protein and haptoglobin levels as well as specific humoral immunity in dogs vaccinated against canine distemper and parvovirus. *BMC Vet Res.*, 14(1), 70.
- Rondeau MP, Walton RM, Bissett S, Drobatz KJ, Washabau RJ (2005): Suppurative, nonseptic polyarthropathy in dogs. *J Vet Intern Med.*, 19(5), 654-662.
- Rossbacher J, Wagner L, Pasternack MS (1999): Inhibitory effect of haptoglobin on granulocyte chemotaxis, phagocytosis and bactericidal activity. *Scand J Immunol.*, 50(4), 399-404.
- Rosenkranz ME, Wilson DC, Marinov AD, Decewicz A, Grof-Tisza P, Kirchner D, Giles B, Reynolds PR, Liebman MN, Kolli VS, Thompson SD, Hirsch R (2010): Synovial fluid proteins differentiate between the subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 62(6), 1813-1823.
- Rothschild MA, Oratz M & Schreiber SS (1988): Serum albumin. *Hepatology.*, 8(2), 385–401.
- Rubio CP, Saril A, Kocaturk M, Tanaka R, Koch J, Ceron JJ, Yilmaz Z (2020): Changes of inflammatory and oxidative stress biomarkers in dogs with different stages of heart failure. *BMC Vet Res.*, 16(1), 433.
- Ruoff CM, Kerwin SC, Taylor AR (2018): Diagnostic Imaging of Discospondylitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 48(1), 85-94.
- Saroha A, Biswas S, Chatterjee BP, Das HR (2011): Altered glycosylation and expression of plasma alpha-1-acid glycoprotein and haptoglobin in rheumatoid arthritis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 879(20), 1839-1843.
- Sasanelli M, Paradies P, de Caprariis D, Greco B, De Palo P, Palmisano D, Carelli G (2007): Acute-phase proteins in dogs naturally infected with *Leishmania infantum* during and after long-term therapy with allopurinol. *Vet Res Commun.*, 31 Suppl 1, 335-338.
- Sato M, Veir JK, Legare M, Lappin MR (2017): A Retrospective Study on the Safety and Efficacy of Leflunomide in Dogs. *J Vet Intern Med.*, 31(5), 1502-1507.
- Sawyer, D.C., (1963): Synovial fluid analysis of canine joints. *J Am Vet Med Assoc.*, 143(1), 609–612.
- Schaer DJ, Boretti FS, Schoedon G, Schaffner A (2002): Induction of the CD163-dependent haemoglobin uptake by macrophages as a novel anti-inflammatory action of glucocorticoids. *Br J Haematol.*, 119(1), 239-243.

- Scharf VF, Lewis DD, Wellehan JF, Wamsley HL, Richardson R (2015): Comparison of synovial fluid culture and 16S rRNA PCR in dogs with suspected septic arthritis. *Aust Vet J.*, (6), 204-207.
- Schettlers TP, Kleuskens JA, Van De Crommert J, De Leeuw PW, Finizio AL, Gorenflot A (2009): Systemic inflammatory responses in dogs experimentally infected with *Babesia canis*; a haematological study. *Vet Parasitol.*, 162(1-2), 7-15.
- Schlossmacher P, Hasselmann M, Meyer N, Kara F, Delabranche X, Kummerlen C, Ingenbleek Y (2002): The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in critically ill patients with acute respiratory failure. *Clin Chem Lab Med.*, 40(12), 1339-1343.
- Schoeman JP, Goddard A, Leisewitz AL (2013): Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *N Z Vet J.*, 61(4), 217-222.
- Schrödl W, Büchler R, Wendler S, Reinhold P, Muckova P, Reindl J, Rhode H (2016): Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics Clin Appl.*, 10(11), 1077-1092.
- Schwarz T, Johnson VS, Voute L, Sullivan M (2004): Bone scintigraphy in the investigation of occult lameness in the dog. *J Small Anim Pract.*, 45(5), 232-237.
- Segers E, Martle V, Piepers S, Van Ham L, Bhatti SFM (2017): Serum C-reactive protein concentrations in dogs with idiopathic epilepsy. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 86(2), 79-83.
- Seo KW, Lee JB, Ahn JO, Lee HW, Hwang CY, Youn HY, Lee CW (2012): C-reactive protein as an indicator of inflammatory responses to experimentally induced cystitis in dogs. *J Vet Sci.*, 13(2), 179-185.
- Sevelius E & Andersson M (1995): Serum protein electrophoresis as a prognostic marker of chronic liver disease in dogs. *Vet Rec*, 137(26), 663-667.
- Severo JS, Santana AE, Aoki V, Michalany NS, Mantovani MM, Larsson CE Jr, Larsson CE (2018): Evaluation of C-reactive protein as an inflammatory marker of pemphigus foliaceus and superficial pyoderma in dogs. *Vet Dermatol.*, 29(2), 128-e51.
- Shaughnessy ML, Sample SJ, Abicht C, Heaton C, Muir P (2016): Clinical features and pathological joint changes in dogs with erosive immune-mediated polyarthritis: 13 cases (2004-2012). *J Am Vet Med Assoc.*, 249(10), 1156-1164.
- Sheahan D, Bell R, Mellanby RJ, Gow AG, Friend E, Heller J, Bence LM, Eckersall PD (2010): Acute phase protein concentrations in dogs with nasal disease. *Vet Rec.*, 167(23), 895-899.
- Shim BS, Yoon CS, Oh SK, Lee TH, Kang YS (1971): Studies on swine and canine serum haptoglobins. *Biochim Biophys Acta.*, 243(1), 126-136.
- Shimada T, Ishida Y, Shimizu M, Nomura M, Kawato K, Iguchi K, Jinbo T (2002): Monitoring C-reactive protein in beagle dogs experimentally inoculated with *Ehrlichia canis*. *Vet Res Commun.*, 26(3):171-177.
- Smeets MB, Fontijn J, Kavelaars A, Pasterkamp G, De Kleijn DP (2003): The acute phase protein haptoglobin is locally expressed in arthritic and oncological tissues. *Int J Exp Pathol.*, 84(2), 69-74.

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016): Rheumatoid arthritis. *Lancet.*, 388(10055), 2023-2038.
- Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, Edison JD, Gilliland WR, Tibshirani RJ, Norris JM, Holers VM, Robinson WH (2012): Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296.
- Solter PF, Hoffmann WE, Hungerford LL, Siegel JP, St Denis SH, Dorner JL (1991): Haptoglobin and ceruloplasmin as determinants of inflammation in dogs. *Am J Vet Res.*, 52(10), 1738-1742.
- Spoor JW, Downey RL, Griffiths C, Horst RJ, Levine CB, Childs RM, Wakshlag JJ (2015): Plasma vitamin D metabolites and C-reactive protein in stage-stop racing endurance sled dogs. *J Vet Intern Med.*, 29(2), 519-525.
- Stokol T, Tarrant JM, Scarlett JM (2001): Overestimation of canine albumin concentration with the bromocresol green method in heparinized plasma samples. *Vet Clin Pathol.*, 30(4), 170-176.
- Stone M (2017): Immune-mediated Polyarthritis and Other Polyarthritides. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine-Expert Consult/Hrsg.: Ettinger SJ, Feldman EC, (eds.), 8th edition, S. 861–865, Philadelphia: Saunders - ISBN 978-0-323-31211-0.*
- Stull JW, Evason M, Carr AP, Waldner C (2008): Canine immune-mediated polyarthritis: clinical and laboratory findings in 83 cases in western Canada (1991-2001). *Can Vet J.*, 49(12), 1195-1203.
- Sudlow G, Birkett DJ, Wade DN (1975): The characterization of two specific drug binding sites on human serum albumin. *Mol Pharmacol.*, 11(6), 824-832.
- Suzuki K, Wakabayashi H, Takahashi M, Fukushima K, Yabuki A, Endo Y (2007): A Possible treatment strategy and clinical factors to estimate the treatment response in *Bebesia gibsoni* infection. *J Vet Med Sci.*, 69(5), 563-568.
- Swann JW, Woods K, Wu Y, Glanemann B, Garden OA (2016): Characterisation of the Immunophenotype of Dogs with Primary Immune-Mediated Haemolytic Anaemia. *PLoS One.*, 11(12):e0168296. doi: 10.1371/journal.pone.0168296.
- Szczubiał M, Dabrowski R, Łopuszyński W, Bochniarz M, Krawczyk M (2018): Changes in serum neopterin and C-reactive protein concentrations in female dogs with mammary gland tumours. *Pol J Vet Sci.*, 21(4), 691-696.
- Tagata K, Yokoyama S, Ginbo T, Honda M, Okimura T, Odakura M, Nomura M, Yamamoto S (1996): Quantitative capillary reversed passive latex agglutination test for C-reactive protein (CRP) in the dog. *Vet Res Commun.*, 20(1), 21-30.
- Takeuchi T (2018): Biomarkers as a treatment guide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.*, 186, 59-62.
- Tang CH (2019): Research of Pathogenesis and Novel Therapeutics in Arthritis. *Int J Mol Sci.*, 20(7), 1646.
- Throop JL, Kerl ME, Cohn LA (2004): Albumin in health and disease: Causes and treatment of hypoalbuminemia. *Comp Cont Ed Pract Vet*, 940-948.

- Trowsdale J & Knight JC (2013): Major Histocompatibility Complex Genomics and Human Disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, 14, 301-323.
- Taylor A, Reeve J, Black V, Whithworth F (2020): Utility of C-reactive Protein as a biomarker of remission in immune-mediated polyarthritis in dogs. *BSAVA Congress 2020 Proceedings*, 390-391.
- Taylor SM (2009): Part Ten: joint disorders. In: *Small animal internal medicine/Hrsg.: Nelson RW, Couto CG, (eds.)*, 4th edition, S.1110-1141, St Louis (MO): Mosby Elsevier – ISBN 978-0-323-04881-1.
- Tecles F, Spiranelli E, Bonfanti U, Cerón JJ, Paltrinieri S (2005): Preliminary studies of serum acute-phase protein concentrations in hematologic and neoplastic diseases of the dog. *J Vet Intern Med.*, 19(6):865-870.
- Tecles F, Caldín M, Zanella A, Membiela F, Tvarijonaviciute A, Subiela SM, Cerón JJ (2009): Serum acute phase protein concentrations in female dogs with mammary tumors. *J Vet Diagn Invest.*, 21(2), 214-219.
- Torrente C, Manzanilla EG, Bosch L, Fresno L, Rivera Del Alamo M, Andaluz A, Saco Y, Ruiz de Gopegui R (2015): Plasma iron, C-reactive protein, albumin, and plasma fibrinogen concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).*, 25(5), 611-619.
- Trub SA, Bush WW, Paek M, Cuff DE (2021): Use of C-reactive protein concentration in evaluation of diskospondylitis in dogs. *J Vet Intern Med.*, 35(1), 209-216.
- Ulutas B, Bayramli G, Ulutas PA, Karagenc T (2005): Serum concentration of some acute phase proteins in naturally occurring canine babesiosis: a preliminary study. *Vet Clin Pathol.*, 34(2):144-147.
- Venco L, Bertazzolo W, Giordano G, Paltrinieri S (2014): Evaluation of C-reactive protein as a clinical biomarker in naturally heartworm-infected dogs: a field study. *Vet Parasitol.*, 206(1-2), 48-54.
- Viitanen SJ, Laurila HP, Lilja-Maula LI, Melamies MA, Rantala M, Rajamäki MM (2014): Serum C-reactive protein as a diagnostic biomarker in dogs with bacterial respiratory diseases. *J Vet Intern Med.*, 28(1), 84-91.
- Volanakis JE & Kaplan MH (1971): Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 136(2), 612-614.
- Volkman M, Hepworth MR, Ebner F, Rausch S, Kohn B, Hartmann S (2014): Frequencies of regulatory T cells in the peripheral blood of dogs with primary immune-mediated thrombocytopenia and chronic enteropathy: a pilot study. *Vet J.*, 202(3), 630-633.
- Vollmerhaus B (2007): Gelenkpunktion (Arthrozentese). In: *Operationen an Hund und Katze/Hrsg.: Schebitz H, Brass W*, 3. Auflage, S.19-23, Stuttgart: Parey-Verlag- ISBN 10-383044172X.
- Wagener FA, Eggert A, Boerman OC, Oyen WJ, Verhofstad A, Abraham NG, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor CG (2001): Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood.*, 98(6), 1802-1811.
- Wang Y, Kinzie E, Berger FG, Lim SK, Baumann H (2001): Haptoglobin, an inflammation-inducible plasma protein. *Redox Rep.*, 6(6), 379-385.

- Watanabe M, Oikawa T, Hiraoka H, Kaneko N, Itamoto K, Mizuno T, Okuda M, Inokuma H (2006): Experimental inoculation of beagle dogs with Ehrlichia species detected from Ixodes ovatus. *Vet Parasitol.*, 136(2), 147-154.
- Weaving G, Batstone GF, Jones RG (2016): Age and sex variation in serum albumin concentration: an observational study. *Ann Clin Biochem.*, 53(Pt 1), 106-111.
- Webb AA, Taylor SM, Muir GD (2002): Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs with noninfectious, nonerosive, idiopathic, immune-mediated polyarthritis. *J Vet Intern Med.*, 16(3), 269-273.
- Whitehead Z, Goddard A, Botha WJ, Pazzi P (2020): Haemostatic changes associated with fluid resuscitation in canine parvoviral enteritis. *J S Afr Vet Assoc.*, 91(0):e1-e9. doi: 10.4102/jsava.v91i0.2005.
- Whitley NT, Day MJ (2011): Immunomodulatory drugs and their application to the management of canine immune-mediated disease. *J Small Anim Pract.*, 52(2), 70-85.
- Wilson C, Tiwana H, Ebringer A (2000): Molecular mimicry between HLA-DR alleles associated with rheumatoid arthritis and *Proteus mirabilis* as the Aetiological basis for autoimmunity. *Microbes Infect.*, 2(12), 1489-1496.
- Wood RD & Gibson T (2020): Synovial Fluid Analysis of the Dog and Cat. In: *Veterinary Cytology/Hrsg.*: Sharkey LC, Radin MJ, Seelig D, S.727-735, New Jersey: John Wiley & Sons - ISBN: 978-1-119-12570-9.
- Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK (1991): The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum.*, 34(8), 951-960.
- Wu CY, Yang HY, Lai JH (2020): Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: Biological Effects and Mechanisms of Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.*, 21(11), 4015.
- Xie Y, Li Y, Zhang Q, Stiller MJ, Wang CL, Streilein JW (2000): Haptoglobin is a natural regulator of Langerhans cell function in the skin. *J Dermatol Sci.*, ;24(1), 25-37.
- Yamada K, Yokomaku K, Kureishi M, Akiyama M, Kihira K, Komatsu T (2016): Artificial Blood for Dogs. *Sci Rep.*, 6, 36782.
- Yamamoto S, Tagata K, Nagahata H, Ishikawa Y, Morimatsu M, Naiki M (1992): Isolation of canine C-reactive protein and characterization of its properties. *Vet Immunol Immunopathol.*, 30(4), 329-339.
- Yamamoto S, Shida T, Miyaji S, Santsuka H, Fujise H, Mukawa K, Furukawa E, Nagae T, Naiki M (1993): Changes in serum C-reactive protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet Res Commun.*, 17(2), 85-93.
- Yamamoto S, Shida T, Honda M, Ashida Y, Rikihisa Y, Odakura M, Hayashi S, Nomura M, Isayama Y (1994a): Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchiseptica* (phase I cells). *Vet Res Commun.*, 18(5), 347-357.
- Yamamoto S, Shida T, Okimura T, Otabe K, Honda M, Ashida Y, Furukawa E, Sarikaputi M, Naiki M (1994b): Determination of C-reactive protein in serum and plasma from healthy dogs and dogs with pneumonia by ELISA and slide reversed passive latex agglutination test. *Vet Q.*, 16(2), 74-77.

- Yamashita K, Fujinaga T, Miyamoto T, Hagio M, Izumisawa Y, Kotani T (1994): Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs. *J Vet Med Sci.*, 56(3), 487-492.
- Yoon JS, Kim S, Kang JH, Park J, Yu D (2020): Alterations in serum protein electrophoresis profiles during the acute phase response in dogs with acute pancreatitis. *Can J Vet Res.*, 84(1), 74-78.
- Zager RA, Johnson AC, Becker K (2012): Renal cortical hemopexin accumulation in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 303(10), F1460-F1472.
- Zink A & Albrecht K (2016): Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? [How frequent are musculoskeletal diseases in Germany?]. *Z Rheumatol.*, 75(4), 346-353.

10 Anhang

Anhang 1: Auflistung der an IPA-I erkrankten Hunde mit Vorbehandlung, Tag der Probenentnahme, CRP-, Hp-, Alb- Konzentration, Symptomen und Therapie (n=21).

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
1	Metamizol, Doxycyclin, Prednisolon	0	123,0	1,80	28,8	Steifer Gang, Schmerzen, Fieber, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		4	74,5	1,80	29,3	Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		8	14,8	1,88	30,4	-	-
		10	1,8	1,73	31,2	-	-
2	Tramadol, Doxycyclin, Prednisolon	0	91,0	2,23	18,4	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschmerzen, Gelenkschwellung, schwer Aufstehen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		5	5,7	1,52	25,2	Diarrhoe,	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d), Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
		14	3,5	1,59	27,6	Diarrhoe	-
		28	2,4	1,93	31,7	-	-
3	Meloxicam, Trimethoprim Sulfonamide	0	77,7	1,30	28,9	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		3	26,3	1,58	30,8	Steifer Gang, Apathie, Gelenkschwellung	Ciclosporin (5 mg/kg 1x/d)
		8	11,5	1,83	31,3	Apathie	-
		18	2,1	1,92	33,5	Diarrhoe	Prednisolon (0,1 mg/kg 2x/d)
		40	1,6	1,91	32,2	Diarrhoe	-
		76	0,6	1,89	32,1	-	-

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
4	Phenylbutazon, Meloxicam, Enrofloxacin, Prednisolon (Phen-Pred)	0	87,5	1,32	28,5	Lahmheit, Fieber, Schmerzen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke, schwer Aufstehen	Prednisolon (0,3 mg/kg 2x/d)
		5	21,3	1,53	30,2	Lahmheit, Schmerzen	Prednisolon erhöht (0,5 mg/kg 2x/d)
		13	0,3	1,89	33,0	-	-
		19	11,7	1,57	31,0	Lahmheit vermehrt, warme Gelenke, Gelenkschwellung	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		33	1,2	1,62	31,7	-	-
		47	0,4	1,68	30,6	-	-
		69	0,3	1,93	30,0	-	Leflunomid gesenkt (1 mg/kg 1xd)
		75	0,4	1,88	31,5	-	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 2x/d)
		114	0,3	1,51	33,5	-	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 1x/d)
		630	157,4	-	27,3	Fieber, Lahmheit, schmerzhaftes Gelenke, Schmerzen beim Öffnen des Fanges, Apathie, Inappetenz	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		638	133,0	-	23,0	Fieber, Lahmheit, Apathie	-
		641	87,9	-	-	Lahmheit, Fieber	Ciclosporin (4 mg/kg 1x/d)
		647	32,1	-	26,0	Fieber	-
		648	73,1	-	27,6	Fieber, Inappetenz	Dexamethason (0,5 mg/kg 1x/d) statt Prednisolon
		651	29,7	-	26,3	Keine	Dexamethason gesenkt (0,1 mg/kg 2x/d), Ciclosporin gesenkt (2,5 mg/kg 1x/d)
		668	67,4	-	25,3	Fieber	-
		680	11,6	-	29,9	Keine	Dexamethason gesenkt (0,2 mg/kg 1x/d),
697	27,1	-	27,1	Lahmheit	-		
720	5,6	-	32	Keine	-		

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
5	Meloxicam, Doxycyclin, Triamcinolon	0	26,0	2,24	24,5	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		3	19,7	1,59	27,1	Lahmheit, steifer Gang, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, Schmerzen	-
		10	6,0	1,72	28,7	Diarrhoe	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
		17	1,2	1,62	30,4	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		27	1,0	1,52	33,4	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
		43	1,2	1,6	34,1	Keine	Prednisolon gesenkt (0,1 mg/kg 2x/d)
6	Ciclosporin	0	116,3	1,87	29,8	Lahmheit, steifer Gang, kann schwer Aufstehen, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		5	16,5	1,60	31,7	Steifer Gang	-
		8	7,2	1,51	32,9	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 2x/d)
		12	3,8	1,54	31,9	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
		27	3,3	1,43	34,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
		48	2,1	1,40	30,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,1 mg/kg 2x/d)
7	-	0	39,6	1,73	27,8	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, kann schwer Aufstehen und schwer Hinlegen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		6	11,9	1,91	30,8	Keine	-
		14	6,8	1,84	34,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		56	2,4	1,71	31,4	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
		111	19,9	1,64	30,2	Lahmheit	Beginn Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		159	5,8	1,74	30,8	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 1x/d)
		222	2,2	1,93	30,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 1x/d)

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
8	Meloxicam, Doxycyclin, Prednisolon	0	60,7	2,45	28,0	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Schmerzen, Apathie, kann schwer aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		3	26,9	2,03	34,4	Lahmheit, ggr. Fieber, steifer Gang, Gelenkschwellung	
		10	7,5	1,97	27,3	Diarrhoe, Vomitus	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		25	4	1,75	30,7	Keine	
		32	9,6	1,76	31,2	Lahmheit	
		53	3,6	1,49	30,7	Keine	
		101	3,3	1,73	35,1	Keine	
		108	4,6	1,84	35,8	Keine	
9	Firocoxib, Doxycyclin	0	46,4	1,68	25,5	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Schmerzen, Apathie, kann schwer aufstehen	Prednisolon (1 mg/kg 1x/d), Leflunomid
		6	3,5	1,89	29,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,8 mg/kg 1x/d)
		14	2,2	2,05	30,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,5 mg/kg 1x/d)
		25	0,4	2,65	30,1	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 1x/d)
		41	0,1	3,03	29,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 1x/d), Leflunomid gesenkt (0,5 mg/kg 1x/d)
		651	53,4	-	27,3	Vermehrte Gelenkfüllung, Fieber, Schmerzen	Beginn Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d), Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		665	1,0	-	30,1	Keine	-
		684	0,5	-	30,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 2x/d)
10	Metamizol, Doxycyclin, Enrofloxacin	0	148,9	1,79	24,3	Lahmheit, Fieber, Schmerzen, Apathie, kann schwer aufstehen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		4	28,4	1,68	26,1	Apathie,	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		9	13,4	1,52	26,8	Apathie, Diarrhoe, Vomitus	Prednisolon abgesetzt
		21	4,6	1,57	29,5	Keine	-

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
		131	159,4	1,42	27,3	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, sich nicht hinlegen	Erneuter Beginn Prednisolon (0,35 mg/kg 2x/d)
		139	23,7	1,49	27,9	Lahmheit, Vomitus	Leflunomid, Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 1x/d s.c)
		145	3,9	1,53	31,7	Diarrhoe	Prednisolon gesenkt (0,1 mg/kg 1x/d s.c), Leflunomid reduziert auf (0,75 mg/kg 1x/d)
		154	0,4	1,50	33,8	Keine	-
		167	0,3	1,46	32,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,07 mg/kg 1x/d)
		181	0,3	1,33	31,9	Keine	-
11	-	0	163,3	1,80	27,3	Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		1	158,4	1,37	27,6	Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Apathie, kann schwer Aufstehen	-
		4	34,1	1,4	27,3	Steifer Gang	Prednisolon gesenkt (0,5 mg/kg 2x/d)
		13	4,0	1,48	29,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 2x/d)
		18	0,2	1,63	29,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		33	38,5	1,39	30,1	Fieber	Prednisolon erhöht (0,5 mg/kg 2x/d)
		37	4,5	1,41	29,9	Keine	-
		52	0,4	1,43	28,7	Keine	-
12	Tolfenaminsäure, Metamizol, Enrofloxacin, Doxycyclin, Amoxicillin	0	120,0	1,45	24,1	Fieber, Inappetenz, Schmerzen, Apathie	Prednisolon (0,75 mg/kg 2x/d)
		4	33,9	1,94	23,5	Apathie	-
		5	36,2	2,14	23,8	Apathie	-

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
		11	148,4	1,45	24,1	Lahmheit, Fieber, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen und sich schwer hinlegen, Apathie	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		14	81,5	2,06	26,3	Apathie	-
		19	9,8	1,80	27,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,5 mg/kg 2x/d)
		26	2,1	1,63	31,9	Keine	-
		33	0,3	1,16	32,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
		47	1,2	1,53	32,0	Vomitus, Diarrhoe	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		63	1,0	1,51	-	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
		84	0,1	1,42	30,5	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
13	Metamizol, Amoxicillin, Dexamethason	0	167,9	1,98	23,4	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		2	165,5	1,46	22,1	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	-
		5	31,2	1,50	26,1	Apathie, Schmerzen, Gelenkschwellung	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
		7	28,3	1,52	26,0	Apathie, Schmerzen, Gelenkschwellung	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		13	5,4	1,71	26,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		28	3,4	1,60	27,1	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
		48	2,0	1,41	30,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 1x/d)
		84	0,9	1,42	30,5	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 1x/d)

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
14	Meloxicam, Marbofloxacin, Doxycyclin	0	169,2	1,46	26,8	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		6	49,9	1,57	29,0	Lahmheit, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung,	-
		12	9,9	1,62	30,9	Lahmheit	-
		21	2,4	1,68	30,1	Keine	-
		28	3,0	1,86	30,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
		55	5,6	1,69	29,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
15	-	0	97,1	1,50	32,2	Fieber, Schmerzen, Apathie, kann sich nicht hinlegen	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		2	44,6	1,55	29,6	Fieber, Schmerzen, Apathie, kann sich nicht hinlegen	-
		6	9,7	1,58	31,5	Keine	-
		14	2,7	1,59	32,6	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		19	30,1	1,69	32,2	Lahmheit, Fieber, steifer Gang	-
		21	9,1	1,87	31,9	Vomitus	-
		28	3,4	1,90	33,2	Vomitus	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 1x/d)
		51	0,6	2,32	31,6	Keine	-
		79	0,2	2,36	34,0	Keine	-
		16	-	0	44,8	1,97	28,2
28	12,2			1,61	30,5	Keine	Prednisolon gesenkt (0,9 mg/kg 1x/d)
222	79,2			1,50	24,5	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Erneuter Beginn Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
224	62,8			1,54	26,7	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
		228	26,2	1,53	29,2	Fieber, Lahmheit, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
		231	11,9	1,52	30,7	Lahmheit	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		245	6,8	1,30	30,3	Keine	-
		248	6,3	1,39	30,8	Keine	-
		281	7,5	1,68	30,7	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 1x/d)
		309	6,8	1,30	31,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 1x/d)
		329	3,1	1,20	32,6	Keine	Leflunomid gesenkt (1,4 mg/kg 1x/d)
17	Meloxicam, Prednisolon	0	159,0	1,28	21,5	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		4	147,4	1,88	21,7	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	-
		8	19,3	2,16	26,7	Lahmheit	Leflunomid (2 mg/kg 1x/d)
		12	8,3	2,35	27,4	Keine	Prednisolon gesenkt (0,45 mg/kg 2x/d)
		26	2,1	1,90	34,9	Keine	Prednisolon gesenkt (0,35 mg/kg 2x/d)
18	-	0	153,0	1,62	24,3	Fieber, Schmerzen, Apathie	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		3	128,9	1,58	24,5	Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie	-
		4	101,3	1,47	25,4	Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie	-
		5	68,8	1,54	26,0	Steifer Gang, Schmerzen, Apathie	-
		8	10,2	1,66	27,9	Apathie	-
		18	0,4	1,55	29,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,3 mg/kg 2x/d)
		53	0,7	1,56	30,1	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
19	Amoxicillin/ Clavulansäure, Metamizol	0	71,8	1,86	22,9	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung,	Prednisolon (0,75 mg/kg 2x/d)

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
		2	28,5	1,66	22,3	Lahmheit, steifer Gang, Gelenkschwellung, Vomitus	Cyclosporin 6 mg/kg 1x/d
		7	5,4	1,73	28,7	Keine	Prednisolon gesenkt (0,5 mg/kg 2x/d)
		11	2,6	2,34	29,4	Keine	Prednisolon gesenkt (0,4 mg/kg 2x/d)
		35	0,8	1,98	30,8	Keine	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		39	49,7	1,89	32,1	Vomitus, Diarrhoe, Inappetenz	Abgesetzt für einen Tag
		46	2,5	1,84	30,9	Keine	Prednisolon gesenkt (0,2 mg/kg 2x/d)
20	-	0	16,3	1,56	23,9	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung	Prednisolon (0,5 mg/kg 2x/d)
		2	4,7	1,87	24,3	Keine	-
		8	7,9	1,59	24,6	Vomitus	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		22	3,2	1,68	29,4	Vomitus	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
		54	7,5	1,74	28,3	Vomitus	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 1x/d)
		84	3,9	1,85	30,1	Keine	Prednisolon gesenkt (0,05 mg/kg 1x/d)
21	Carprofen	0	154,4	2,03	31,0	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Prednisolon (0,6 mg/kg 2x/d)
		3	149,9	2,0	30,1	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	-
		8	88,6	2,03	29,2	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Leflunomid (2,5 mg/kg 1x/d) Prednisolon gesenkt (0,5 mg/kg 2x/d)

Anhang

Tier	Vorbehandlung	Tag der Probenentnahme	CRP mg/l	Hp g/l	Alb g/l	Symptome	Therapiewechsel
		17	146,9	1,42	25,6	Lahmheit, Fieber, steifer Gang, Schmerzen, Apathie, kann schwer Aufstehen, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	-
		19	108,2	1,48	25,8	Fieber, steifer Gang, Inappetenz, Gelenkschwellung, vermehrt warme Gelenke	Leflunomid gesenkt (1,5 mg/kg 1x/d)
		21	100,1	1,48	26,9	Fieber	-
		24	91,1	1,49	26,2	Fieber	Prednisolon gesenkt (0,25 mg/kg 2x/d)
		28	89,4	1,55	27,3	Entzündliche Veränderung Zehe	-
		32	63,2	1,70	28,3	Entzündliche Veränderung Zehe	-
		37	66,2	1,65	29,1	Entzündliche Veränderung Zehe	-
		45	15,7	1,44	29,3	Entzündliche Veränderung Zehe	-
		50	11,2	1,56	27,3	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
		67	10,0	1,44	27,1	Lahmheit	Prednisolon erhöht (0,25 mg/kg 2x/d)
		80	6,4	1,50	28,2	Keine	Prednisolon gesenkt (0,15 mg/kg 2x/d)
		124	2,3	1,58	27,0	Keine	Prednisolon gesenkt (0,1 mg/kg 2x/d)

(CRP, C-reaktives Protein; Hp, Haptoglobin; Alb, Albumin)

11 Vorveröffentlichungen

Posterbeitrag

- 1.) Fank, K.; Jasensky, A.; Kohn, B. (2017):
„C-reaktives Protein (CRP): Verlaufsmessungen bei Hunden mit primärer immunbedingter Polyarthritits (IPA)“
25. Jahrestagung der FG "Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der DVG (Innlab)“ Göttingen, 03.-04.02.2017
In: Tierärztliche Praxis, Kleintiere Heimtiere 2017; 45(02), S.141

- 2.) Fank, K.; Jasensky, A.; Kohn, B. (2017):
„Verlaufsmessungen des C-reaktiven Proteins (CRP) bei vierzehn Hunden mit primärer immunbedingter Polyarthritits (IPA)“
63. Jahreskongress DKG-DVG
Berlin, 09.11-12.11.2017
In: 63. Jahreskongress DKG-DVG
Gießen: Verlag der DVG Service GmbH, Vet-Congress, Berlin, Tagungsunterlagen, 2017; S.198-200
ISBN: 978-3-86345-393-0

- 3.) Fank, K.; Jasensky, A.; Kohn, B. (2018):
„C-reactive protein (CRP) concentrations in fourteen dogs with primary immunemediated polyarthritits (IPA)“
Doktoranden-Symposium der Freien Universität Berlin

- 4.) Fank, K., A. Jasensky, C. Weber, E. Müller, B. Kohn, (2019):
„Neopterin als neuer diagnostischer Marker bei immunbedingter Polyarthritits (IMPA) des Hundes?“
27. Jahrestagung der FG "Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik der DVG (Innlab)“
München, 01-02.02.2019
In: Tierärztliche Praxis, Kleintiere Heimtiere 2019; 47(02), S.140.

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Barbara Kohn für die Vergabe des sehr interessanten Promotionsthemas und für die gute wissenschaftliche und konstruktive Betreuung bedanken. Danke für die wertvollen und anregenden Ratschläge sowie für die Hilfe und Unterstützung, die ich in der Klinik für kleine Haustiere in jeder Phase dieser Arbeit erhalten habe.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Anne Jasensky. Vielen Dank für die wissenschaftliche Hilfe, von der Probensammlung bis hin zur Korrektur der verschiedenen Veröffentlichungen zu dieser Arbeit.

Frau Dr. Merle aus dem Institut für Veterinär-Epidemiologie und Biometrie möchte ich für die statistische Unterstützung zur Auswertung der klinischen Studie, insbesondere der Verlaufsmessungen, danken.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Frau Dr. med. vet. Elisabeth Müller (Laboklin GmbH & Co. KG, Bad Kissingen) für die Möglichkeit der Messung des Haptoglobins und Neopterin.

Bei Frau Prof. Dr. Sigrid Jacobeit möchte ich mich für die schnelle und gute orthografische Korrektur dieses Manuskripts bedanken.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, besonders meinen Eltern, Anna und Karol, die mich in allen Phasen dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben. Danke für die langen Gespräche, das Korrekturlesen, die aufmunternden Worte und die schönen Erlebnisse zwischendurch. Insbesondere Karol möchte ich für die geschaffenen Freiräume danken. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

13 Firmenunterstützung

Die Probenmessung des Haptoglobin und Neopterin erfolgten in Zusammenarbeit mit Laboklin (Labor für klinische Diagnostik GmbH & Co. KG Bad Kissingen).

14 Interessenskonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt durch finanzielle Unterstützung der Arbeiten.

15 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, Katharina Bayer, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 28.10.2022

Katharina Bayer



9 783967 291889

mbvberlin mensch und buch verlag

49,90 Euro | ISBN: 978-3-96729-188-9