

Dank Blutuntersuchung weniger Totgeburten

Die Pelger-Huët-Anomalie (PHA), eine Blutbildveränderung, wurde 1928 erstmals von einem niederländischen Arzt namens Pelger bei Menschen beschrieben. Die Erbkrankheit kommt auch bei verschiedenen Hunderassen vor. Am Beispiel des Australian Shepherds soll in diesem Artikel aufgezeigt werden, was die PHA für den Hund respektive die Zucht bedeutet.

Bianca L. Frehner

Die Pelger-Huët-Anomalie (PHA) wird meist als Zufallsbefund bei einer Blutuntersuchung festgestellt. Dabei fällt im Blutaussstrich auf, dass die Zellkerne bestimmter weisser Blutzellen nicht wie sonst gegliedert sind (man spricht dabei auch von der «Hyposegmentierung der Granulozytenkerne»). Warum dieser Erkrankung, die in der Regel bei klinisch gesunden Hunden als Zufallsbefund festgestellt wird, dennoch Aufmerksamkeit gezollt werden sollte und warum wir mit Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung den Erbgang dieser Erkrankung untersuchen, möchten wir anhand des Falles, der bei uns die klinische Studie initiiert hat, schildern.

Blick ins Innere dank Ultraschall

Uns wurde eine junge Australian-Shepherd-Hündin mit ungestörtem Allgemeinbefinden zur Trächtigkeitsabklärung vorgestellt. Mittels Ultraschalluntersuchung konnten wir die Trächtigkeit bestätigen.

Die Hündin hatte mehrere lebende Früchte (Abbildung 1a), leider jedoch auch zwei abgestorbene Früchte in Auflösung (Resorption), unten zu sehen auf der Abbildung 1b. Vereinzelt Resorptionen werden bei polytoken Spezies, das heisst bei Tierarten, die in einer Trächtigkeit in der Regel mehrere Nachkommen hervorbringen, gelegentlich beobachtet und sind nicht unbedingt besorgniserregend. Eine klinische Untersuchung und gute Überwachung respektive eine Nachuntersuchung sind jedoch empfohlen. Der Befund der klinischen Untersuchung der Hündin war bis auf das Blutbild völlig normal.

Bis auf das Blutbild völlig normal

Im Blutaussstrich wurden jedoch ausschliesslich Granulozyten mit Hyposegmentierung des Kerns bei normalem Zytoplasma festgestellt (Abbildung 2 Seite 34); solche Veränderungen sind typisch für die Pelger-Huët-Anomalie. Differentialdiag-

nostisch sollten Medikamente oder schwere Infektionserkrankungen, die eine Pseudo-Pelger-Huët-Anomalie, das heisst eine vorübergehende Formanomalie der Granulozytenkerne hervorrufen, ausgeschlossen werden. Die Untersuchungsbefunde waren bei unserer Hündin – abgesehen von der Granulozytenkern-Anomalie im Blutaussstrich und dem Ultraschallbefund einer Resorption – völlig normal. Da unsere Patientin zudem keinerlei Medikamente erhalten hatte, lag der Schluss nahe, dass es sich um die echte Pelger-Huët-Anomalie handeln muss.

1928 von Dr. Pelger entdeckt

Diese Blutbildveränderung wurde erstmals 1928 von einem niederländischen Arzt namens Pelger bei zwei Menschen beschrieben. Wenige Jahre später diagnostizierte ein weiterer Arzt namens Huët diese Erkrankung bei einer Nichte einer der beiden zuerst beschriebenen Patienten und

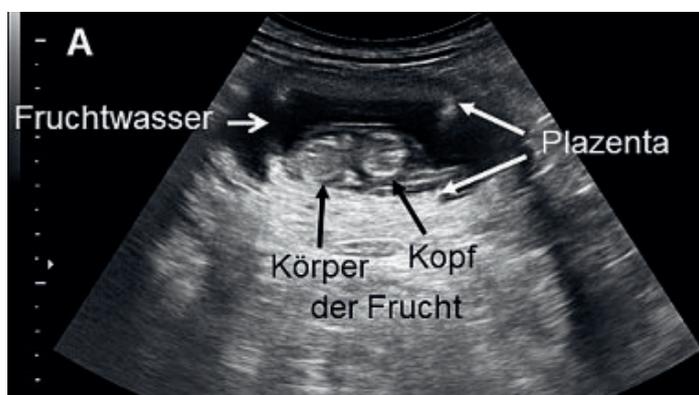


Abb. 1a: Das Ultraschallbild zeigt eine lebende Frucht umgeben von Fruchtwasser (schwarz) in der Gebärmutter. In diesem Trächtigkeitsstadium sind Kopf und Körper bereits deutlich erkennbar. Die Gürtelplazenta (Mutterkuchen) ist mit ihren sich nach innen biegenden Rändern als gräulich-weisses dünnes Gewebe über und unter der Frucht sichtbar.



Abb. 1b: Neben der in Abb. 1a dargestellten lebenden Frucht ist die Resorptionsstelle einer abgestorbenen, bereits aufgelösten Frucht anhand der deutlich verdickten Gebärmutterwand mit einer Flüssigkeitsansammlung in der Mitte (schwarz) zu sehen. Die Reste der sich auflösenden Frucht oder ihres Dottersacks sind als sehr dünne weisse Linie in der Mitte der Flüssigkeitsansammlung sichtbar.



Äusserlich scheint alles in Ordnung – die Pelger-Huët-Anomalie wird meist als Zufallsbefund bei einer Blutuntersuchung festgestellt. (S. Jost)

folgte nach Blutuntersuchungen bei weiteren Verwandten, dass es sich um eine Erbkrankheit mit autosomal dominantem Erbgang handelt. Ursache für die morphologische Anomalie der Granulozyten beim Menschen ist eine Mutation eines Gens, das auf dem langen Arm von Chromosom 1 sitzt. Die Mutation, die sich je nach Ursprung der betroffenen Familie unterscheidet

den kann, führt zur Bildung eines abnorm kurzen Lamin-B-Rezeptors (LBR), einem Protein der inneren Kernhülle, und beeinträchtigt damit die Ausreifung und Form des Zellkerns sowie die Chromatinstruktur der Granulozyten. Hat ein betroffenes Individuum ein mutiertes und ein normales LBR-Gen (mischerbig/heterozygot), so ist sein Blutaussstrich aufgrund der Granulozy-

tenkern-Anomalie zwar sehr auffällig, klinisch ist dies jedoch ohne Bedeutung; das von PHA betroffene Individuum hat keinerlei gesundheitliche Einschränkungen. Das Vorkommen von PHA beim Menschen beträgt zwischen 0,01 und 0,1 Prozent, regional sogar bis 1 Prozent. Kritisch wird es erst, wenn ein Individuum zwei Kopien des mutierten LBR-Gens trägt (homozygot/reinerbig), das heisst, wenn beide Elternteile Genträger sind und der Nachkomme von beiden Seiten dieses veränderte Gen erbt; er stirbt in der Regel noch im Mutterleib oder hat schwere körperliche und/oder geistige Entwicklungsstörungen.



Im Rahmen der Studie wurden 71 Australian Shepherds von Tierärzten untersucht. (S. Jost)

Mehrere Tierarten betroffen

Die PHA wurde auch bei verschiedenen anderen Spezies, darunter Kaninchen, weisses Nashorn, Trampeltier, Katze und verschiedenen Hunderassen diagnostiziert. Wie beim Menschen ist beim Kaninchen eine Mutation des LBR-Gens, die dominant autosomal vererbt wird, Ursache für die typischen Blutveränderungen. Auch sind heterozygote Merkmalsträger klinisch gesund, während von den homozygoten

Merkmalsträgern nur 5 Prozent mit deutlichen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen überleben. PHA ist als Erbkrankheit auch bei verschiedenen Hunderassen wie Foxhound, Basenji, Dänisch-Schwedischer Farmhund, Samojede, Cockerspaniel sowie bei Australian Shepherds und sogar bei Mischlingswürfen beschrieben. Wie bei den beiden vorgenannten Spezies sind heterozygote Merkmalsträger völlig gesund – trotz der im Blutaussstrich deutlich erkennbaren Blutzellkern-Anomalie. PHA-Gen-tragende Elterntiere sollten jedoch nicht untereinander verpaart werden, da auch bei Hunden reinerbige Nachkommen bereits in der Gebärmutter absterben. Dies war leider bei der uns vorgestellten Hündin der Fall. Sie warf vier tote Welpen mit schweren Fehlbildungen (Hydranenzephalie, Hydrozephalus) sowie drei gesunde Welpen. Die Blutuntersuchung aller überlebenden Nachkommen wie auch des Vaters zeigten die bereits bei der Mutterhündin festgestellten typischen Blutzellkernveränderung für PHA, sie waren ansonsten klinisch völlig unauffällig.

Wie viele Hunde sind betroffen?

Nicht immer ist das Auftreten von PHA so deutlich wie in unserem Fall. Bei vereinzelt Totgeburten oder dem Sterben der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen wird in der Regel die Mutterhündin nicht mittels Blutaussstrich untersucht, sofern sie keine klinischen Symptome aufweist. Daher bleibt die Auswirkung der Verpaarung zweier PHA-mischerbigen Hunde vermutlich unbemerkt. Bisher war die Anzahl der von PHA betroffenen Australian Shepherds in der Schweiz nicht bekannt. Die Kenntnis

der Prävalenz und des Erbgangs sind jedoch Voraussetzung für zuchthygienische Massnahmen: Werden bei dominant autosomalem Erbgang und einem häufigen Auftreten von PHA alle Merkmalsträger von der Zucht ausgeschlossen, führt dies zu einer drastischen Genpoolreduktion mit schwerwiegenden Folgen für die Rassegesundheit. Ziel in einem solchen Fall wäre daher nicht, PHA-Merkmalsträger generell von der Zucht auszuschliessen, sondern die Verpaarung von Merkmalsträgern untereinander zu verhindern.

Studie vom Rasseklub unterstützt

Dank der finanziellen Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung und der Mitarbeit des Australian Shepherd Clubs Schweiz konnten wir im Rahmen der Studie «Pelger-Huët-Anomalie (PHA) bei Australian Shepherds in der Schweiz» die PHA-Prävalenz in der Schweiz untersuchen. Dazu haben wir den Gesundheitszustand von Australian Shepherds aus Zuchtbeständen mittels ausführlicher Erhebung der Krankengeschichte und kompletter Allgemeinuntersuchung überprüft und bei klinisch gesunden Hunden im Anschluss eine komplette Blutuntersuchung mit Blutaussstrich eingeleitet.

Von 71 klinisch gesunden Hunden wiesen 11 (15,5%) eine PHA auf. Damit scheint die aktuelle Prävalenz in der Schweiz vergleichbar zu der zwischen 1991 und 1997 ermittelten Prävalenz bei in den USA lebenden Australian Shepherds (87 PHA-Träger von insgesamt 892 mittels Blutaussstrich untersuchten Hunden [9,8%], $P=0,12$). Im Hinblick auf den Erbgang war jedoch bereits in der amerikanischen Studie auffällig, dass



Dank der finanziellen Unterstützung der Albert-Heim

auch dann PHA-Nachkommen entstehen, wenn beide Elterntiere, nicht jedoch alle Grosseltern, normale Granulozytenkerne hatten. Das bedeutet, dass sich die beim Menschen und Kaninchen beschriebene autosomal dominante Vererbung beim Australian Shepherd nicht vollständig durchsetzt, da Genträger vereinzelt keine Blutbildveränderungen haben (autosomal dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz). Solange die Diagnosestellung der PHA nur auf der mikroskopischen Be-

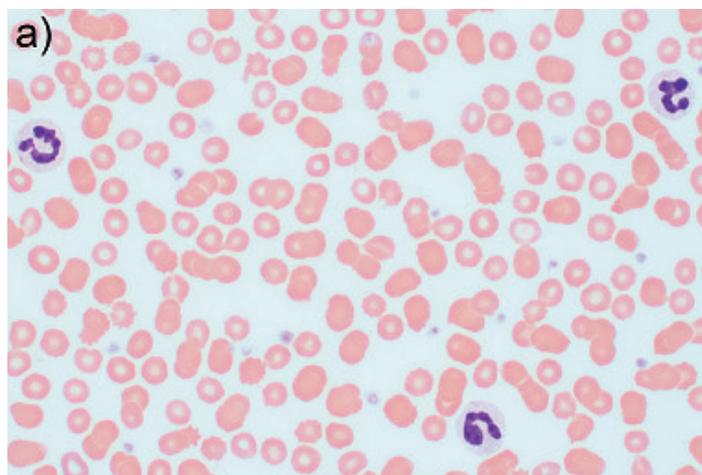


Abb. 2a: Blutaussstrich eines PHA-negativen Hundes mit drei neutrophilen Granulozyten mit normaler Kernsegmentierung. Der violett angefärbte Zellkern weist die typischen Einschnürungen auf.

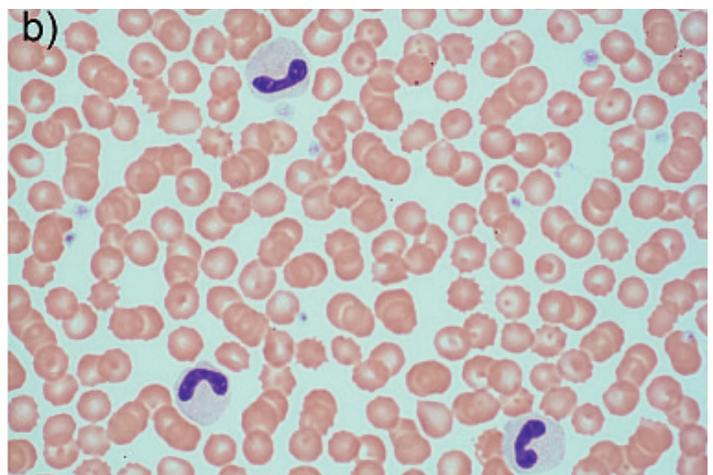


Abb. 2b: Blutaussstrich der PHA-positiven Hündin mit drei Granulozyten, deren violett angefärbter Zellkern bananen- oder stabförmig ist. Diese drei neutrophilen Granulozyten zeigen die PHA-typische Kernfehlsegmentierung.



-Stiftung und der Mitarbeit des Australian Shepherd Clubs Schweiz konnte die vorliegende Studie durchgeführt werden.

(Stefan Jost)

urteilung von Blutausstrichen basiert, werden aufgrund der unvollständigen Penetranz nicht alle genetisch betroffenen Individuen erkannt. Um eine Verpaarung von PHA-Genträgern und damit Verluste von Nachkommen in der Zukunft zu vermeiden, wäre ein Gentest wünschenswert.

Gentest vorerst nicht möglich

Da beim Menschen und Kaninchen PHA durch eine Mutation des LBR-Gens ausgelöst wird, haben wir das LBR-Gen im Rahmen der von der Albert-Heim-Stiftung finanzierten Studie in der von uns untersuchten Australian-Shepherd-Familie mit PHA untersucht. Entgegen unserer Erwartungen ist ein verändertes LBR-Gen beim Australian Shepherd nicht die Ursache für die PHA. Ein tot geborener Welpen aus dem PHA-Wurf wies eine völlig normale Sequenz des LBR-Gens auf. Bevor nicht mittels weiterer Untersuchungen das für die PHA bei Hunden verantwortliche Gen nachgewiesen werden kann, ist die Entwicklung eines Gentests leider nicht möglich. Die Diagnose dieser Granulozytenkern-Anomalie muss daher weiterhin auf die mikroskopische Untersuchung des Blutes abgestützt werden. Seit Beginn der von der Albert-Heim-Stiftung finanzierten PHA-

Studie wird vor dem ersten Zuchteinsatz von Australian-Shepherd-Rüden und -Hündinnen die Anfertigung und Untersuchung eines Blutausstrichs auf PHA empfohlen. PHA-positive Hunde werden ausschliesslich mit negativen verpaart. Seither wurde uns kein Verdacht von PHA aufgrund kleinerer Würfe, Totgeburten oder Welpensterben gemeldet. Dank unserer Studie wurde die Aufmerksamkeit der Züchterinnen und Züchter auf die klinische Bedeutung der PHA-Untersuchung im

Rahmen der Partnerwahl für die Zucht geweckt. Mit unseren Resultaten konnten wir das Risiko für Totgeburten verringern und so zur Gesundheit der Australian Shepherds beitragen.

Diese Studie wurde als Kooperationsprojekt der Klinik für Reproduktionsmedizin und dem Veterinärmedizinischen Labor der Vetsuisse-Fakultät Zürich sowie dem Institut für Genetik der Vet-suisse-Fakultät Bern von Orsolya Balogh, Bianca L. Frehner, Marilisa Novacco, Toso Leeb, Claude Schelling, Aldona Pienkowska-Schelling, Matthias Christen und Iris M. Reichler durchgeführt.



Tierärztin Bianca L. Frehner bei der Allgemeinuntersuchung von Rüde «Illy». (zvg)



Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft (SKG) und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von wichtigem Grundwissen für Züchterinnen und Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei. Informationen im Internet unter www.albert-heim-stiftung.ch.