

Ein Fohlen mit Fell Pony Immundefizienz Syndrom in Deutschland

Anna May¹, Miriam Leipzig² und Heidrun Gehlen³

Klinik für Pferde¹ und Institut für Tierpathologie, Lehrstuhl für Allgemeine und Neuropathologie² der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin³

Zusammenfassung

Ein vier Wochen altes Fell Pony-Hengsfohlen war mit respiratorischer Symptomatik, verringerter Milchaufnahme, Durchfall und Apathie aufgefallen. Der Haustierarzt hatte den Verdacht auf eine neonatale Septikämie gestellt und das Fohlen daraufhin entzündungshemmend und antibiotisch behandelt. Da sich das Allgemeinbefinden langfristig nicht besserte, wurde es in die Klinik für Pferde der LMU München zur weiteren Diagnostik eingewiesen. Auffällig waren neben der Enteritis und der Pneumonie die sehr blassen Schleimhäute, sowie die ausgeprägte Anämie. Im Knochenmark-Ausstrich waren nur vereinzelte erythropoetische Vorläuferzellen sichtbar, während myelopoetische Zellen ausreichend vorhanden waren. Aufgrund der Rasse, der klinischen Symptomatik der therapieresistenten Darm- und Atemwegsinfektion und dem Ergebnis der Knochenmarkpunktion wurde die Verdachtsdiagnose „Fell Pony Immundefizienz Syndrom“ gestellt. Das Fohlen wurde mit weiterführender Therapie der Enteritis und Pneumonie nach Hause entlassen. Nach kurzfristiger Besserung starb es drei Wochen nach Entlassung aus der Klinik. Post mortem konnte die Verdachtsdiagnose bestätigt werden.

Schlüsselwörter: Immundefizienz / Fell Pony / Septikämie / opportunistische Infektionen / autosomal rezessiv

Case report of a Fell Pony Immunodeficiency Syndrome foal in Germany

A 4-week-old Fell Pony foal showing respiratory distress, reduced milk intake, diarrhoea and apathy was presented to the referring veterinarian. The tentative diagnosis was neonatal septicaemia and the foal was treated with anti-inflammatory drugs and antibiotics. As general condition did not improve in the long term the foal was admitted to the Equine Clinic for further examination. Among enteritis and pneumonia symptoms pale mucous membranes and a marked anaemia were noticeable. Bone marrow smears showed normal values of myelopoetic cells but significantly decreased numbers of erythropoetic cells. Due to breed, clinical symptoms and bone marrow smears Fell Pony immunodeficiency syndrome was the presumed diagnosis. The Fell Pony foal was sent home with continuative therapy of enteritis and pneumonia. After short improvement it died three weeks after being released from the Equine Clinic. Post mortem the tentative diagnosis of Fell Pony Immunodeficiency syndrome could be confirmed.

Keywords: Immunodeficiency / Fell Pony / Septicaemia / opportunistic infections / autosomal recessive

Einleitung

Bei den Fell Ponys handelt es sich um eine nordenglische Ponyrasse, die von den alten keltischen Ponys abstammt. Das erste Zuchtbuch der Fell Ponys wurde 1898 gegründet. Früher waren die Ponys vor allem auf den kargen Bergen Nordenglands („Fells“) als Arbeitspferde tätig und wurden später bevorzugt als Grubenpferde in Bergwerken eingesetzt. Mit dem Rückgang des Pferdes als Arbeitstier war das Fell Pony beinahe ausgestorben. Heutzutage erfreut sich das Fell Pony zunehmender Beliebtheit, so dass die Population weltweit auf etwa 5000 Tiere angestiegen ist. In Deutschland leben etwa 200 bis 300 Tiere. Trotz aller Zuchtmaßnahmen ist das Fell Pony laut dem Rare Breeds Survival Trust weiterhin vom Aussterben bedroht.

Bei der Rasse „Fell Pony“ existiert ein Krankheitssyndrom, welches mit Anämie, Immundefizienz und peripherer Gangliopathie einhergeht (Scholes et al. 1998). Betroffene Tiere erkranken meistens bereits in der dritten oder vierten Lebenswoche und versterben im zweiten oder dritten Lebensmonat. Die klinischen und pathologischen Untersuchungen zeigen eine hochgradige Anämie mit wenigen erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark, kleine Thymi, ein Fehlen der sekundären Lymphfollikel und Plasmazellen, sowie eine

neuronale Chromatolyse, die die Trigeminalganglien, die kranialen Mesenterialganglien und die Spinalganglien betreffen (Scholes et al. 1998, Richards et al. 2000, Gould-Earley 2002).

Bei dem Fell Pony Immundefizienz Syndrom (FIS) handelt es sich um eine hereditäre autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die primär die Rasse „Fell Pony“ betrifft. Aber auch bei den sehr nah verwandten Dales Ponys wurde bereits von Fällen dieses Immundefizienz Syndroms berichtet (Fox-Clips-ham et al. 2009). Es wird davon ausgegangen, dass das Fell Pony Immundefizienz Syndrom innerhalb der Rasse weit verbreitet ist und dass etwa 30 bis 60 Prozent der Tiere Träger des Erbguts sind. Etwa zehn Prozent der pro Jahr geborenen Fell Ponys sterben an diesem so genannten Fell Pony Immundefizienz Syndrom. Bei allen bisher beschriebenen Fällen verlief die Erkrankung letal (Scholes et al. 1998, Thomas et al. 2003).

1997 wurde das FIS erstmals in England beschrieben (Scholes et al. 1998). Mittlerweile sind auch Fälle bei Fell Ponys in den Niederlanden (Butler et al. 2006) und in den USA (Gardner et al. 2006) beschrieben worden. Der hier beschriebene Fall ist der erste Fallbericht eines Fell Pony Immundefizienz Syndroms in Deutschland.

Fallbericht

Anamnese

Ein vier Wochen altes Fell Pony-Hengstfohlen war zwei Wochen vor Einlieferung in die Klinik für Pferde der LMU München mit respiratorischer Symptomatik, reduzierter Milchaufnahme und Apathie aufgefallen. Der Haustierarzt hatte den Verdacht auf eine neonatale Septikämie gestellt und das Fohlen daraufhin entzündungshemmend (Flunixin-Meglumin, 1,1 mg/kg KG 1 x täglich per os) und antibiotisch (Penicillin-Streptomycin, 20000 IE/kg KG 1 x täglich i.m.) behandelt, woraufhin sich das Allgemeinbefinden zunächst über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen verbesserte. Zwei Tage vor Einstellung waren jedoch erneut Apathie und Verhaltensauffälligkeiten bemerkt worden, die sich dahingehend äußerten, dass sich das Fohlen nicht mehr an der Mutterstute orientierte und verstärkt Leerkauen zeigte. Zudem waren eine gesteigerte Wasseraufnahme, Durchfall und Fieber bis 40°C auffällig.

Klinische Untersuchung

Bei der Einlieferung in die Klinik für Pferde lag das Fohlen in Seitenlage und war apathisch (Abb. 1). Auffällig waren die sehr blassen Schleimhäute. Puls- und Atemfrequenz waren deutlich erhöht (Herzfrequenz: 110/Min, Atemfrequenz: 46/Min).

Labordiagnostische Analysen

Im Blutbild zeigten sich eine Leukopenie, sowie eine ausgeprägte Anämie. Der Harnstoffwert war stark erhöht (Tab. 1). Die Eiweiß-Elektrophorese zeigte eine hochgradige akute Entzündungsreaktion. Die parasitologischen, bakteriologischen und virologischen Kotuntersuchungen verliefen negativ. Die Bestimmung des Immunglobulin G-Gehaltes im Blut war unauffällig.

Röntgenologische Untersuchung

Auf den Röntgenaufnahmen des Thorax war eine deutliche interstitielle Verdichtung des gesamten Lungengewebes sichtbar (Abb. 2). Röntgenbilder des Abdomens zeigten Gas sowie Flüssigkeitsspiegel im Darm (Abb. 3).



Abb. 1 Bei Einlieferung befand sich das Fohlen in rechter Seitenlage und konnte nicht aus eigener Kraft aufstehen.
At admission the foal was in right lateral recumbency and not able to get up by himself.

Tab. 1 Blutparameter des Fell Pony-Fohlens bei Einlieferung
Blood parameters of the Fell Pony foal at admission to the Equine Clinic

Parameter	Fellpony	Referenzbereich
Leukozyten	2,3 G/L	5-12 G/l
Hämatokrit	15%	28-44%
Erythrozyten	5,1 T/l	7,2-11 T/l
Hämoglobin	4,2 mmol/l	6,5-9,9 mmol/l
Harnstoff	11,5 mmol/l	2,5-4,0 mmol/l

Bauchhöhlenpunktion

Das entnommene Bauchpunktat war makroskopisch und labordiagnostisch ohne besonderen Befund.

Aufgrund der bestehenden respiratorischen und intestinalen Infektionen wurde ebenfalls zunächst der Verdacht auf eine primäre Septikämie gestellt. Da das Fohlen aber der Rasse Fell Pony angehörte, sich in einem passenden Alter für das Auftreten der Immundefizienz-Erkrankung befand und die Infektionen zudem seit zwei Wochen therapieresistent verliefen, wurde zusätzlich das Fell Pony Immundefizienz Syndrom als ätiologische Ursache in Erwägung gezogen.

Verdachtsdiagnosen

- primäre Septikämie
- Fell Pony Immundefizienz Syndrom

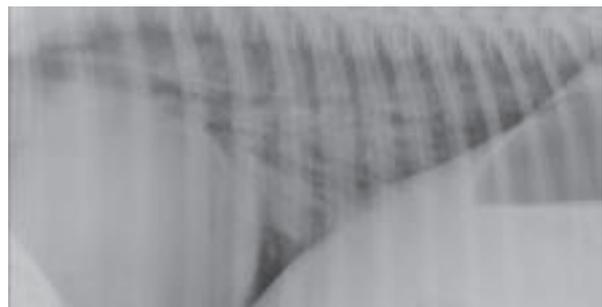


Abb. 2 Auf Thoraxröntgenaufnahmen war eine interstitielle Verschattung über das gesamte Lungenfeld sichtbar. Es wurde eine Pneumonie diagnostiziert.

X-rays of the thorax revealed an interstitial pattern of the whole lung field. Pneumonia was diagnosed.



Abb. 3 Röntgenbilder des Abdomens zeigten eine Gas- und Flüssigkeitsansammlung im Darm als Hinweis auf eine Enteritis.
Radiographs of the abdomen showed gas and fluid in the intestine as a sign of enteritis.

Mögliche Differentialdiagnosen

Leitsymptom Anämie

- Neonatale Isoerythrolyse: ist eine Form der immunhämolytischen Anämie, bei der maternale Antikörper die Erythrozyten des Neugeborenen zerstören.
- Blutungen
- Prämaturnität: vor dem Geburtstermin geborene Fohlen, die deutliche Symptome der Unreife (weiche Ohren, Fell und Gelenke, vorgewölbte Stirn) zeigen.
- Knochenmarksuppression durch Medikamente: können durch den Vorbericht und in Kenntnis der verabreichten Medikamente erkannt bzw. ausgeschlossen werden.

Leitsymptom Leukopenie

- Primäre Septikämie: Fohlen mit einer primären Septikämie bessern sich meist entweder schnell auf eine antibiotische Therapie oder sprechen gar nicht auf diese an.

Leitsymptom Immundefizienz

- Severe Combined Immunodeficiency Syndrome (SCID): autosomal rezessiv vererbare Erkrankung der Araber-Fohlen, die zu einer Immundefizienz führt (Poppie und McGuire 1977, Perryman und McGuire 1980, Perryman 2000). Etwa 25 Prozent der Araberpferde sind Träger des Gendefekts, der zu einem Defekt in der katalytischen Untereinheit der DNA-abhängigen Proteinkinase führt, und etwa 2 bis 3 Prozent der Araberfohlen entwickeln eine SCID (McClure 1997).
- Fell Pony Immundefizienz Syndrom (FIS)
- Primärer Immunglobulinmangel durch fehlenden Transfer passiver Immunität: kann durch die rechtzeitige Aufnahme von Kolostrum in ausreichender Menge und durch die Durchführung eines IDEXX SNAP® Foal Test ausgeschlossen werden.
- Transiente Hypogammaglobulinämie des jungen Pferdes: eine vorübergehende Unreife eines oder aller Zelltypen (McGuire et al. 1977).
- Primäre Agammaglobulinämie: Das Fehlen von B-Lymphozyten führt zu einem Ausbleiben der Gammaglobulin-Produktion, die zellvermittelte Immunabwehr ist jedoch funktional (McGuire et al. 1974).
- Allgemeine variable Immundefizienz: Immundefizienz adulter Pferde, die durch einen vermutlich genetisch bedingten B-Zell-Defekt zum Auftreten opportunistischer Infektionen führt (Flaminio et al. 2002, Flaminio et al. 2009).
- Selektive IgM-Defizienz: ein spezifisches Zelldefizit, bei dem außer IgM alle Globulingruppen in physiologischer Menge vorhanden sind (Perryman et al. 1977).

Leitsymptom Leerkauen

- Magenulzera: kommen bei Fohlen stressbedingt sehr häufig vor und können durch eine Gastroskopie ausgeschlossen werden.
- Trigeminus-Neuropathie: um diese intra vitam zu diagnostizieren, muss eine Nervenbiopsie erfolgen.

Weiterführende Diagnostik

Gastroskopie

Da das Fohlen vorberichtlich oft stundenlanges Leerkauen gezeigt hatte und zudem eine vermehrte Wasseraufnahme bei reduzierter Milchaufnahme bestand, wurde eine Gastroskopie durchgeführt. Diese war ohne besonderen Befund.

Knochenmarkpunktion

Zur weiteren Diagnostik wurde eine Knochenmark-Punktion sowohl aus dem Sternum als auch aus dem Tuber coxae durchgeführt. In dem zytologischen Präparat zeigte sich, dass myeloblastische Vorläuferzellen in physiologischem Maße vorhanden waren, die erythropoetische Aktivität jedoch deutlich vermindert war (Abb. 4). Das Verhältnis der Myelopoese zur Erythropoese betrug 9:1 (physiologisch 1:1,5).

Therapie

Da zwar Hinweise auf ein Immundefizienz Syndrom vorhanden waren, jedoch zu diesem Zeitpunkt intra vitam keine eindeutige Diagnose gestellt werden konnte, wurden die Pneumonie und die Enteritis symptomatisch mit einem Antibiotikum (Cefquinom, 1 mg/kg KG 1 x täglich i.m.), einem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (Flunixin-Meglumin, 1,1 mg/kg KG 1 x täglich per os), Magenschutz (Omeprazol, 4 mg/kg KG 1 x täglich per os), sowie einem Sekretolytikum (Dembrexin, 0,3 mg/kg KG 2 x täglich per os) behandelt. Unter der Therapie besserte sich das Allgemeinbefinden des Fohlens während des stationären Aufenthaltes deutlich. Bei der Entlassung nach 12 Tagen waren nur noch geringgradige respiratorische Symptome (geringgradig verschärfte Atmung) feststellbar. Fieber und Durchfall waren nicht mehr aufgetreten.

Weiterer Verlauf

Zunächst war das Fohlen im Heimatstall bei ungestörtem Allgemeinbefinden. Auch das Interesse des Fohlens an seinen Artgenossen und der Mutterstute steigerte sich laut der Besitzerin. Die respiratorische Symptomatik war bei einer Kontrolle durch den Haustierarzt nicht mehr feststellbar. Etwa drei Wochen nach Entlassung trat jedoch erneut starker, wässriger Durchfall auf. Der hinzugezogene Haustierarzt versorgte das

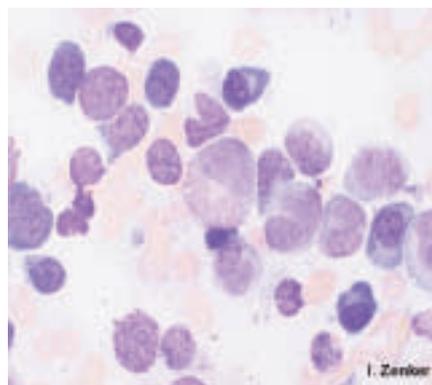


Abb. 4 Knochenmarksausstrich des Fell Pony-Hengsfohlens. Das Verhältnis von Myeloblasten zu Erythroblasten betrug 9:1 (physiologischerweise 1:1,5).

Bone marrow smear of the Fell Pony foal. The myelopoietic to erythropoietic ratio was 9:1 (physiologically 1:1,5).

Fohlen intensiv mit Infusionen und Probiotika. Trotz der intensiven Therapie verstarb das Fell Pony-Fohlen in der darauffolgenden Nacht. Zu diesem Zeitpunkt war es neun Wochen alt.

Pathologisch-anatomische Untersuchung

Zur weiteren Untersuchung wurde das Hengstfohlen in das Institut für Tierpathologie verbracht. Dort zeigte sich makroskopisch eine deutliche Kachexie. Der Thymus war nicht auffindbar. Die Lunge wies eine deutliche Verdichtung der Spitzenlappen auf. Im Darm war eine hochgradige katarrhalische Enteritis feststellbar.

Histologische Untersuchung

Im Vordergrund der Befunde stand die Gangliopathie des Ganglion trigeminale. Dabei waren viele zentral chromatolytische Neuronen sichtbar, sowie eine kleinvolumige Randvakuolisierung einzelner ganglionärer Neuronen. Es bestand zudem eine hochgradige Depletion aller lymphatischen Organe. In den Lymphknoten waren darüber hinaus ein eiweißreiches Ödem, neutrophil-granulozytäre Infiltrate im Marginalsinus und eine Sinushistiozytose sichtbar. Lymphfollikel waren jedoch nicht vorhanden. Im Knochenmark zeigte sich zudem eine Aplasie der Erythropoese.

Bakteriologische Untersuchung

In der Lunge waren *Actinobacillus equuli*, sowie *E.coli* nachweisbar. Im Darm konnten *E.coli* und *Klebsiella pneumoniae* nachgewiesen werden. Eine Salmonellenanreicherung verlief negativ.

Diagnose der patho-histologischen Untersuchung

Die patho-histologische Untersuchung bestätigte die Verdachtsdiagnose des „Fell Pony Immundefizienz Syndroms“ aufgrund der vorliegenden Gangliopathie des Trigeminalganglion, der hochgradigen Depletion der lymphatischen Gewebe, sowie des hochgradigen Knochenmarkschwundes. Die Enteritis und die Pneumonie wurden als sekundäre Folgen der Immundefizienz gewertet.

Diskussion

Das Auftreten des Immundefizienz Syndroms bei einem Fell Pony in Deutschland zeigt, dass diese Erkrankung weltweit bei Ponys dieser Rasse vorkommen kann. Die meisten Berichte stammen bisher aus Großbritannien, wo diese Erkrankung seit Jahren bekannt und gefürchtet ist (Scholes et al. 1998). Betroffene Fohlen bleiben (wie auch bei dem hier beschriebenen Fall) in der Entwicklung hinter ihren Altersgenossen zurück, sind apathisch und zeigen insgesamt verlangsamte Bewegungen. Die Bindung zwischen Mutterstute und Fohlen ist oftmals stark reduziert (Scholes et al. 1998, Gardner et al. 2006).

Typischerweise erkranken die betroffenen Fohlen an Infektionen des Respirations- und Intestinaltraktes, die häufig zunächst auf eine Therapie ansprechen, im weiteren Verlauf jedoch therapieresistent verlaufen. Dies wurde auch bei unserem Fohlen beobachtet. Die Erreger sind meistens opportunistisch, wie beispielsweise Kryptosporidien und Adenoviren (Richards et al.

2000). Betroffene Fohlen erkranken meistens in der zweiten bis dritten Lebenswoche und sterben im dritten Lebensmonat. Todesursachen sind meistens die sekundären Infektionen (Enteritiden oder Pneumonien) (Richards et al. 2000).

Das Blutbild des hier beschriebenen Falles entsprach den typischen Veränderungen, die auch bei anderen erkrankten Fohlen beobachtet wurden. Alle bisher beschriebenen Fälle zeigten eine deutlich ausgeprägte Anämie, wobei insbesondere das Hämoglobin erniedrigt war (Tab. 1). Eine Leukozytopenie (als Hinweis auf die Immundefizienz) wurde ebenfalls bei allen an FIS erkrankten Fohlen beobachtet.

Anämie

Klinisch zeigten betroffene Fohlen in allen bisher beschriebenen Fällen sehr blasse Schleimhäute, die auf eine Anämie zurückzuführen sind und schon einen Hinweis auf die Erkrankung geben können. Wie auch bei dem hier vorgestellten Fall, haben Fohlen mit FIS nur wenige Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark, wohingegen Megakaryozyten (Vorläufer der Thrombozyten) und Myeloblasten (Vorläufer der Leukozyten) zu einem physiologischen Maß im Knochenmark vorhanden sind. Es handelt sich bei dem FIS somit um eine reine Aplasie der roten Blutzellen (Knottenbelt 1997, 2004). Das Verhältnis der Myelopoese zur Erythropoese (M:E) sollte 1,0:1,5 betragen. Bei unserem Fohlen lag das Verhältnis dagegen bei 9:1. Andere bekannte Ursachen für Fohlen-Anämien, wie beispielsweise die neonatale Isoerythrolyse, Blutungen oder Präamaturität (Vaala 1990) sollten differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Bei Menschen kann eine reine Anämie der roten Blutzellen auch immun-mediiert oder auch wegen Chemotherapeutika (Sulfonamide, Penicillin und Chloramphenicol) oder Toxinen entstehen (Krantz 1993). Auch bei Pferden ist über eine Zerstörung von Erythrozyten im Zusammenhang mit der Gabe von Trimethoprim-Sulfonamiden berichtet worden (Thomas und Livesey 1998). Bei dem hier beschriebenen Fohlen trat die Anämie jedoch auf, bevor Medikamente eingesetzt wurden. Auch eine toxische Ursache kann weitgehend ausgeschlossen werden. Im Heimatstall des hier beschriebenen Fohlens befanden sich noch sechs weitere Fohlen im gleichen Alter, die anderen Rassen angehörten und vollkommen unauffällig waren. Auch die älteren Pferde im Heimatstall zeigten keinen Hinweis auf Vergiftungserscheinungen.

Leukopenie

Eine primäre Septikämie kann Ursache für eine Leukopenie sein. Dies war bei dem hier beschriebenen Fohlen auch die erste Verdachtsdiagnose. Fohlen mit einer primären Septikämie bessern sich jedoch meist entweder schnell auf eine antibiotische Therapie oder sprechen gar nicht auf diese an. Insofern ist der hier beschriebene Krankheitsverlauf nicht ganz typisch für eine primäre Septikämie. Darüberhinaus liegen bei Fohlen mit dieser Erkrankung nicht die für das FIS typischen Veränderungen im Knochenmark vor.

Bei den Fohlen mit FIS sind die Zahlen der zirkulierenden Lymphozyten reduziert, jene der polymorphkernigen Zellen im peripheren Blut jedoch oft erhöht (Dixon et al. 2000). Bei Analysen der Lymphozyten-Subpopulationen wurde festgestellt,

das zirkulierende T-Lymphozyten in physiologischen Mengen vorhanden (McFarlane et al. 2000, Bell et al. 2001), die B-Lymphozyten jedoch signifikant verringert sind (Thomas et al. 2003). Auch Fohlen, die sich in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befanden, hatten bereits signifikant reduzierte zirkulierende B-Lymphozyten, so dass bei diesen Laborbefunden bereits eine Verdachtsdiagnose gestellt werden kann (Thomas et al. 2003). Mit Auftreten der Anämie reduzierte sich die Zahl der B-Lymphozyten noch einmal deutlich.

Leerkauen

Fohlen mit FIS zeigten in den bisher beschriebenen Fällen häufig Kaubewegungen, ohne dabei Futter aufzunehmen. Bei dem hier vorgestellten Hengstfohlen führte der Vorbericht des Leerkauens zu dem Verdacht auf ein Magenulkus. In der durchgeführten Gastroskopie und auch pathohistologisch wurde dies jedoch nicht bestätigt. Manche Autoren führten die Kaubewegungen auf eine Hyperkeratose der Zunge in Kombination mit einer mikrobiellen Infektion und oralen Candidiose zurück (Scholes et al. 1998). Da das hier beschriebene Fohlen diese Befunde nicht aufwies, können die Kaubewegungen auch durch die Trigeminal-Gangliopathie und neuronale Chromatolyse verursacht sein, die zu Schmerzzuständen im Gesichtsbereich führen können (Marchettini et al. 2006).

Immunsuppression

Ein fehlender passiver Immun-Transfer durch unzureichende Kolostrum-Aufnahme ist bei unserem Fohlen unwahrscheinlich (ausreichende Kolostrum-Aufnahme beobachtet, Immunglobuline beim Haustierarzt mittels SNAP® Foal Test im Normbereich) (Scholes et al. 1998). Bei Fohlen mit FIS waren in einigen Fällen nur niedrige Konzentrationen zirkulierender Immunglobuline messbar (Thomas et al. 2005). Manche Autoren gehen deshalb davon aus, dass FIS-Fohlen keine Antikörper produzieren und es deshalb zu Erkrankungen kommt, sobald die kolostralen Antikörper aufgebraucht sind (Bell et al. 2001). Dies ist normalerweise nach etwa vier bis acht Wochen der Fall (Gould-Earley 2002). Bei dem hier beschriebenen Fohlen waren die Immunglobuline im Normbereich. Dies wurde auch bei anderen Fell Pony-Fohlen beschrieben, so dass Scholes und Mitarbeiter (1998) davon ausgingen, dass die Fell Pony-Fohlen imstande waren, Immunglobuline zu produzieren und auch der Class-Switch-Mechanismus intakt war. Dies zeigt, dass die schwere Erkrankung trotz protektiver IgG-Konzentrationen auftritt und deshalb vermutlich andere Segmente des Immunsystems (zelluläre Immunität) betroffen sind.

Immunglobuline G sind jedoch auch aufgrund ihrer Halbwertszeit nicht zur Diagnose von Immundefizienzen geeignet (Carter et al. 2003, 2010, Lavoie et al. 1989), da sie eine lange Halbwertszeit haben (15 bis 21 Tage). Damit können bei einem Fohlen im Alter von einem Monat noch 25 bis 35 Prozent der maternalen Antikörper im Serum nachgewiesen werden. Antikörper aus der Stutenmilch konnten sogar noch bei drei bis vier Monate alten Fohlen detektiert werden (McClure et al. 1993). Immunglobuline M haben eine kurze Halbwertszeit von vier bis fünf Tagen, so dass bei Fohlen im Alter von 21 Tagen bereits 95 Prozent der Antikörper eliminiert wurden und dieser Parameter zur Diagnostik besser geeignet ist (McClure 1997).

Unterschied SCID - FIS

Zunächst wurde die schwere kombinierte Immundefizienz (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) des Araberfohlens auch für die Immundefizienz der Fell Ponys verantwortlich gemacht (Holliman and Scholes 1995). Die SCID zieht eine B- und T-Zell-Defizienz mit sich und tritt, ebenso wie das FIS im Alter von wenigen Wochen auf. Die betroffenen Araber-Fohlen zeigen ebenfalls opportunistische Infektionen mit Adenoviren und Cryptosporidien (Perryman and McGuire 1980). Seit 1997 gibt es einen genetischen Test, mit dem von SCID betroffene Tiere sicher identifiziert werden können.

Mittlerweile ist bekannt, dass es sich bei dem Fell Pony Immundefizienz Syndrom (FIS) und der schweren kombinierten Immundefizienz um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt (Holliman and Scholes 1995; Scholes et al. 1998). Während bei dem FIS ein funktioneller Defekt bzw. eine Subklassendefizienz der B-Lymphozyten vorliegt, kommt es bei der SCID beim Araberfohlen zu einer diffusen Hypoplasie von Lymphgewebe mit der Folge einer Verringerung der B- und T-Lymphozyten (Hannant 1998). Im Thymus von SCID-Fohlen sind Prothymozyten nachweisbar, die sich aber nicht zu funktionellen T-Lymphozyten weiterentwickeln. Die immunologische Rekonstitution eines SCID-Fohlens durch ein Knochenmark-Transplantat zeigte, dass die Architektur des Thymus und der anderen Lymphorgane intakt ist (Perryman et al. 1988). Aus diesem Grund wurde ein biochemischer Defekt in den Prothymozyten vermutet, der mit einer Inabilität zur Ausreifung zu B- und T-Lymphozyten einhergeht. Darüberhinaus fehlt bei SCID-betroffenen Fohlen das Immunglobulin M völlig und sie zeigen eine absolute Lymphopenie (Perryman et al. 1977, McClure 1997, Scholes et al. 1998).

Fell Pony-Fohlen mit FIS haben als auffälligstes Merkmal eine deutlich ausgeprägte Anämie, die bei der SCID, wenn überhaupt, nur sehr milde verläuft (Dixon et al. 2000). In der pathohistologischen Untersuchung fällt bei allen FIS-Fohlen vor allem die periphere Gangliopathie auf. Beiden Erkrankungen gemeinsam ist, dass sie zu einer Immundefizienz und im Verlauf zu opportunistischen Infektionen mit Todesfolge führen. Weder bei Menschen noch bei anderen Spezies sind Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen bekannt.

Schlussfolgerung

Seit Erstbeschreibung des FIS als eigenständige Erkrankung, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, diese Krankheit möglichst frühzeitig zu diagnostizieren. Bei Fohlen der Rasse Fell Pony, die am FIS erkrankt waren, konnte eine deutliche Reduktion der zirkulierenden B-Lymphozyten (Bell et al. 2001, Thomas et al. 2003), kombiniert mit einer Lymphknotenbiopsie, die Verdachtsdiagnose erhärten. Seit Februar 2010 gibt es nun erstmals einen DNA-Test, der von der Universität von Liverpool (FISTesting@aht.org.uk) entwickelt wurde. Als Ursache für das FIS wurde eine Störung in der Gen-Expression mehrerer Transkriptionsfaktoren festgestellt, von denen einer spezifisch für B-Zellen war (Tallmadge et al. 2009). Mit Hilfe dieses Gen-Tests können in Zukunft erkrankte Fohlen und mögliche Trägartiere sicher identifiziert werden. Wegen des sehr kleinen Genpools, verursacht durch die geringe Anzahl an Fell Ponys, sollten Trägartiere jedoch zunächst nicht vollständig aus der Zucht eliminiert werden. Würden diese Tiere auch noch aus dem ohnehin

kleinen Genpool verschwinden, wäre ein Aussterben der Rasse wahrscheinlich und andere rezessiv vererbte genetische Erkrankungen könnten darüber hinaus entstehen. Zudem würden als Folge auch minderqualitative Nicht-Trägartiere zur Zucht herangezogen (Millard 2000).

Ziel der Fell Pony Society ist es, in Zukunft alle Tiere zu testen, um die Trägartiere zu identifizieren, so dass ein kontrolliertes Zuchtprogramm stattfinden kann, bei dem nur Nicht-Trägartiere mit Trägartieren gekreuzt werden. Auf lange Sicht könnte der genetische Defekt somit aus der Zucht eliminiert werden.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. Wolf von Bomhard, Fachpraxis für Tierpathologie München, für die histologische Befundung der Knochenmarkbiopsien und Frau Dr. Isabella Zenker für die freundliche Überlassung der zytologischen Bilder des Knochenmarkausstrichs.

Literatur

- Bell S. C., Savidge C., Taylor P., Knottenbelt D. C. und Carter S. D. (2001) An Immunodeficiency in Fell Ponies: a preliminary study into cellular responses. *Equine Vet. J.* 33, 687-692
- Butler C. M., Westermann C. M., Koeman J. P. und Sloet van Oldruitenbourg-Osterbaan M. M. (2006) The Fell Pony Immunodeficiency Syndrome also occurs in the Netherlands: a review and six cases. *Tijdschr. Diergeneesk.* 131, 114-118
- Carter S. D., Thomas G. W., Bell S. C. und Knottenbelt D. C. (2003) The genetics of Fell Pony Syndrome. *Proc. Br. Equine Vet. Assoc. Congress*, 2003
- Carter S. D., Knottenbelt D. C., Kelly D. F., May P., Bell S. C., Thomas G. W., Fox-Clipsham L. und Swinburne J. (2010) Fell (and Dales) pony immunodeficiency syndrome (FIS), *Proceedings of BEVA Congress*, 2010
- Dixon J. B., Savage M., Wattret A., Taylor P., Ross G., Carter S. D., Kelly D. F., Haywood S., Phytian C., Macintyre A. R., Bell S. C., Knottenbelt D. C. und Green J. R. (2000) Discriminant and multiple regression analysis of anemia and opportunistic infection of Fell Pony foals. *Vet. Clin. Pathol.* 29, 84-86
- Flaminio M. J. B. F., La Combe V., Kohn K. W. und Antczak D. F. (2002) Common Variable Immunodeficiency in a horse. *Journal of the American Vet. Med. Assoc.* 221, 1296-1302
- Flaminio M. J. B. F., Tallmadge R. L., Salles-Gomes C. O. M. und Matychak M. B. (2009) Common Variable Immunodeficiency in horses is characterized by B Cell Depletion in primary and secondary lymphoid tissues. *J. Clin. Immunol.* 29, 107-116
- Fox-Clipsham L., Swinburne J. E., Papoula-Pereira R. I., Blunden A. S., Malalana F., Knottenbelt D. C. und Carter S. D. (2009) Immunodeficiency/ Anaemia Syndrome in a Dales Pony. *Vet. Rec.* 165, 289-290
- Gardner R. B., Hart K. A., Stokol T., Divers T. J. und Flaminio M. J. (2006) Fell Pony Syndrome in a pony in North America. *J. Vet. Int. Med.* 20, 198-203
- Gould-Earley M. J. (2002) Rare Breeds Survival Trust Fell Foal Syndrome Symposium. Fell Pony Society of North America, August 7, 2002
- Hannant D. (1998) Immunology of horses and donkeys. In: *Handbook of Vertebrate Immunology*. Philadelphia. Lee & Febiger, 19-33
- Holliman A. S. P. (1995) Possible Immune deficiency in Fell Ponies. *Vet. Rec.* 12, 176
- Knottenbelt D. C. (1997) Freak disease puts Fell at risk. *Horse and Hound* 9, 6
- Knottenbelt D. C., Holdstock N. und Madigan J. E. (2004) Neonatal Syndroms: Fell Pony Immunodeficiency Syndrome. In: *Equine Neonatology, Medicine and Surgery*. 1. Auflage, Saunders, Elsevier Science Limited, 188
- Krantz S. B. (1993) Clinical disorders and experimental models of erythropoietic failure. S.A. Feig, M.H. Freedman (Hrsg.). Boca Raton, CRC Press. 85
- Lavoie J. P., Spensley M. S., Smith B. P. und Mihalyi J. (1989) Colostral volume and immunoglobulin G and M determinations in mares. *Am. J. Vet. Res.* 50, 466-470
- Marchettini P., Lacerenza M., Mauri E. und Marangoni C. (2006) Painful Peripheral Neuropathies. *Cur. Neuropharmacol.* 4, 175-181
- McClure J. T., Lunn D. P. und McGuirk S. M. (1993) Combined Immunodeficiency in 3 foals. *Equine Vet. Educ.* 5, 14-18
- McClure J. T. (1997) New Developments in Severe Combined Immunodeficiency Disease. *Proc. Ann. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, Vol. 43, 1997
- McFarlane D., Sellon D. C. und Gibbs S. A. (2000) Age-related quantitative alterations in lymphocyte subsets and Immunoglobulin isotypes in healthy horses. *Am. J. Vet. Res.* 9, 1413-1417
- McGuire T. C., Poppie M. J. und Banks K. L. (1974) Combined (B and T lymphocyte) immunodeficiency: A fatal genetic disease in Arabian foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 64, 70-75
- McGuire T. C., Banks K. L. und Poppie M. J. (1975) Combined Immunodeficiency in horses: characterization of the lymphocyte defect. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 5, 555-566
- McGuire T. C., Crawford T. B., Hollowell A. L. und Macomber L. E. (1977) Failure of Colostral Immunoglobulin transfer as an explanation for most infections and deaths in neonatal foals. *Journal of the Am. Vet. Med. Assoc.* 170, 1302-1304
- McGuire T. C., Perryman L. E. und Davis W. C. (1983) Analysis of serum and lymphocyte surface IgM of healthy and immunodeficient horses with monoclonal antibodies. *Am. J. Vet. Res.* 44, 1284-1288
- Millard S. (2000) Fell Foal Syndrome Progress Report, Fell Pony Society, 2000
- Perryman L. E., McGuire T. C. und Hilbert B. J. (1977) Selective Immunoglobulin M deficiency in foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170, 212-215
- Perryman L. E. und McGuire T. C. (1980) Evaluation for Immune System failures in horses and ponies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176, 1374-1377
- Perryman L. E., McGuire T. C. und Banks K. L. (1983) Agammaglobulinemia in horses. *Am. J. Pathol.* 111, 125-127
- Perryman L. E., Bue C. M., Magnuson N. S., Mottironi V. D., Ochs H. D. und Wyatt C. R. (1987) Immunological reconstitution of foals with Combined Immunodeficiency. *Vet. Immunol. Immunopath.* 17, 495-508
- Perryman L. E., O'Rourke K. und McGuire T. C. (1988) Immune Responses are required to terminate viremia in Equine Infectious Anemia Lentivirus Infection. *J. Virol.* 3073-3076
- Perryman L. E. (2000) Primary Immunodeficiencies of horses. *Veterinary Clin. North Am. Equine Pract.* 16, 105-116
- Poppie M. J. und McGuire T. C. (1977) Immunodeficiency in foals of Arabian breeding: Evaluation of Mode of inheritance and Estimation of prevalence of affected foals and carrier mares and stallions. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 170, 31-33
- Richards A. J., Kelly D. F., Knottenbelt D. C., Cheeseman M. T. und Dixon J. B. (2000) Anaemia, diarrhoea and opportunistic infections in Fell Ponies. *Equine Vet. J.* 32, 386-391
- Scholes S. F. E., Holliman A., May P. D. F. und Holmes M. A. (1998) A syndrome of anaemia, immunodeficiency and peripheral ganglionopathy in Fell Pony foals. *Vet. Rec.* 142, 128-134
- Sellon D. C. (2000) Secondary Immunodeficiencies of horses. *Veterinary Clin. North Am. Equine Pract.* 117-130
- Tallmadge R. L., Stokol T. und Flaminio M. J. B. F. (2009) Prospective and molecular studies of Fell Pony Syndrome. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 211-347
- Thomas H. L. und Livesey M. A. (1998) Immune-mediated hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulphamethoxazole administration in a horse. *Can. Vet. J.* 39, 171-173
- Thomas G. W., Bell S. C., Phytian C., Taylor P., Knottenbelt D. C. und Carter S. D. (2003) Aid to the antemortem diagnosis of Fell Pony Foal Syndrome by the analysis of B lymphocytes. *Vet. Rec.* 152, 618-621
- Thomas G. W., Bell S. C. und Carter S. D. (2005) Immunoglobulin and peripheral B-lymphocyte concentrations in Fell Pony Foal Syndrome. *Equine Vet. J.* 37, 48-52
- Vaala W. E. (1990) *Equine Clinical Neonatology*. 1. Aufl., A. M. Koterba, W. H. Drummond, P. C. Kosch (Hrsg.). Philadelphia, Lea and Febiger, 571

Dr. Anna May
Resident ECEIM
Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität
Abteilung für Innere Medizin
Veterinärstraße 13, 80539 München
annamay@gmx.de