

EVALUIERUNG DES
CYCLOSPORINSPARENDEN EFFEKTES
VON MEHRFACH UNGESÄTTIGTEN
FETTSÄUREN BEI DER CANINEN
ATOPISCHEN DERMATITIS

von Mai Rose Müller

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilans-Universität
München

**EVALUIERUNG DES
CYCLOSPORINSPARENDEN EFFEKTES
VON MEHRFACH UNGESÄTTIGTEN
FETTSÄUREN BEI DER CANINEN
ATOPISCHEN DERMATITIS**

von Mai Rose Müller

aus Stuttgart

München 2015

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haus- und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Mueller

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ellen Kienzle

Tag der Promotion: 18. Juli 2015

Meinen Eltern und Großeltern

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	3
1.	Atopische Dermatitis.....	3
1.1.	Einführung	3
1.2.	Canine atopische Dermatitis	5
1.2.1.	Pathogenese	5
1.2.1.1.	Weg der Allergene im Körper.....	5
1.2.1.2.	Überblick zur Genetik	6
1.2.1.3.	Abnormale Hautbarrierefunktion	7
1.2.1.4.	Die Bedeutung von IgE-Antikörpern	9
1.2.1.5.	Langerhanszellen und dermale dendritische Zellen.....	10
1.2.1.6.	Zytokine und Lymphozyten	11
1.2.1.7.	Mastzellen und eosinophile Granulozyten	13
1.2.1.8.	Sekundärinfektionen.....	14
1.2.2.	Klinik.....	16
1.2.3.	Diagnose.....	17
1.2.4.	Therapie.....	19
1.2.4.1.	Allergenspezifische Immuntherapie.....	20
1.2.4.2.	Glukokortikoide	21
1.2.4.3.	Antihistaminika	22
1.2.4.4.	Sonstige Therapiemöglichkeiten	23
2.	Cyclosporin	25
2.1.	Chemische und physikalische Eigenschaften.....	25
2.2.	Wirkungsweise	26
2.3.	Pharmakokinetik.....	28
2.3.1.	Absorption	28
2.3.2.	Distribution.....	29
2.3.3.	Metabolismus	29
2.4.	Anwendungsgebiete	30
2.4.1.	Anwendung bei caniner atopischer Dermatitis	30
2.5.	Monitoring der Cyclosporin-Therapie.....	31
2.6.	Nebenwirkungen	32

2.7.	Ansätze zur Dosisreduktion von Cyclosporin	35
3.	Fettsäuren.....	36
3.1.	Nomenklatur	36
3.2.	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	37
3.3.	Biosynthese und Konversion	38
3.4.	Vorkommen	40
3.5.	Allgemeines zur Rolle der Fettsäuren im Körper	41
3.6.	Fettsäuren und die epidermale Lipidbarriere	43
3.7.	Fettsäuren und Zellmembranen	44
3.8.	Fettsäuren und das Immunsystem	44
3.9.	Eicosanoide	45
3.10.	Fettsäuren als Therapie	48
3.10.1.	Therapeutischer Einsatz beim Menschen	48
3.10.2.	Therapeutischer Einsatz beim Hund	49
3.10.3.	Medikamentensparende Effekte	50
III.	MATERIAL UND METHODEN	52
1.	Material	52
1.1.	Hunde	52
1.2.	Angewandte Medikamente	52
1.3.	Verwendete Geräte und Materialien	57
2.	Methoden.....	57
2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien der Hunde	57
2.2.	Randomisierung	59
2.3.	Studienprotokoll	59
2.4.	Statistik	62
IV.	ERGEBNISSE	63
1.	Hunde.....	63
1.1.	Altersverteilung	63
1.2.	Geschlechterverhältnis	64
1.3.	Hunderassen	64
1.4.	Sonstiges	65

2.	Untersuchungsdaten	65
2.1.	Cyclosporin-Dosis	65
2.2.	CADESI-03	68
2.3.	Juckreizskala	69
2.4.	Lebensqualität	71
2.5.	Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität	71
2.6.	Fellbeschaffenheit	71
2.7.	Zusätzliche Medikamente	71
2.8.	Nebenwirkungen	72
V.	DISKUSSION	73
1.	Zusammenfassung der Studie.....	73
2.	Geschlechterverhältnis	73
3.	Rasseverteilung.....	74
4.	Einfluss der Fettsäuren auf die Cyclosporindosis und die Symptome der Atopie	74
5.	Nebenwirkungen	79
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	82
VII.	SUMMARY.....	84
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	86
IX.	ANHANG	110
1.	Abbildungsverzeichnis.....	110
2.	Tabellenverzeichnis.....	111
3.	Werte für CADESI-03, Juckreiz und Cyclosporindosis der einzelnen Hunde in der Verum (V)- und Placebo (P)-Gruppe....	112
4.	Einverständniserklärung des Besitzers	115
5.	Überblick über die monatliche Medikation	116
6.	Untersuchungsergebnisse.....	117
7.	CADESI-03	118
8.	Juckreizskala	119

9.	Änderung der Cyclosporindosis	120
10.	Fragebogen zur Lebensqualität von Hunden mit Hauterkrankungen und deren Besitzern	121
11.	Fellbeschaffenheit.....	124
12.	Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität.....	125
13.	Nebenwirkungen	126
14.	Art und Menge des Futters	127
X.	DANKSAGUNG.....	128

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

®	registrierte Marke	DHA	Docosohexaensäure
\$	United States-Dollar	Dr.	Doktor
AA	Arachidonsäure	Dr. habil.	Doktor habitatus
Abb.	Abbildung	Dr. med. vet.	Doktor medicinae veterinariae
AD	Atopische Dermatitis	EPA	Eicosapentaensäure
AK	Antikörper	et al.	et alii
ALA	Alpha-Linolensäure	Fc ϵ -Rezeptor	Fc Epsilon-Rezeptor
AMP	Adenosinmono-phosphat	FS	Fettsäure(n)
ASIT	Allergenspezifische Immuntherapie	GLA	Gamma-Linolensäure
ATP	Adenosintriphosphat	GmbH (und Co. KG)	Gesellschaft mit beschränkter Haftung (und Compagnie Kommanditgesellschaft)
bzw.	beziehungsweise	GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-stimulating factor
ca.	circa	h	hour (s) [Stunde(n)]
C-Atom	Kohlenstoff-Atom	H1(2)-Rezeptor	Histamin-H1/2-Rezeptor
CAD	Canine atopische Dermatitis	HEPE	Hydroxyeicosapentaensäure
CADESI	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index	HETE	Hydroxyeicosatetraensäure
CD	Cluster of Differentiation	IFN- γ	Interferon-Gamma
cm	Zentimeter	Ig	Immunglobulin
COX	Cyclooxygenase	IKT	Intrakutantest
CpN	Cyclophilin A	IL	Interleukin
Cy	Cyclosporin	JAK	Januskinase
d	day(s) [Tag(e)]	K	Kalium
Da	Dalton	kg	Kilogramm
d. h.	das heißt		
DGLA	Dihomo-Gamma-Linolensäure		

LA	Linolsäure	Tab.	Tabelle
LOX	Lipoxygenase	TEWL	Transepidermal Water Loss (transepidermaler Wasserverlust)
LT	Leukotrien	TGF- β	Transforming Growth Factor beta
ME	Mikroemulsion	tgl.	täglich
mg	Milligramm	TH	T-Helferzelle
mind.	mindestens	TNF- α	Tumornekrose-faktor Alpha
MHC	Major Histo-compatibility Complex	TX	Thromboxan
ml	Milliliter	u. a.	unter anderem
n	Anzahl	Univ.-Prof.	Universitäts-Professor
Na	Natrium	USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
NF-AT	Nuclear Factor of Activated T-cells	V	Verumgruppe
P	Placebogruppe	v. a.	vor allem
PDE	Phosphodiesterase	WDT	Wirtschafts-genossenschaft deutscher Tierärzte
PG	Prostaglandin	WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)	z. B.	zum Beispiel
Prof.	Professor	ZNS	zentrales Nervensystem
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid(s) [Mehrfach ungesättigte Fettsäure(n)]	z. T.	zum Teil
SAT	Serumallergietest		

I. EINLEITUNG

Die canine atopische Dermatitis (CAD) ist definiert als eine erblich veranlagte, entzündliche, mit Juckreiz einhergehende allergische Hauterkrankung des Hundes mit klassischer klinischer Symptomatik und Produktion von allergenspezifischen Immunglobulin E-Antikörpern (IgE-AK), die meist gegen Umweltallergene gerichtet sind (OLIVRY et al., 2001b; HALLIWELL, 2006). Die CAD stellt eine verbreitete Hauterkrankung bei Hunden in der Kleintierpraxis dar (SCOTT & PARADIS, 1990; HILL et al., 2006). Die atopische Dermatitis (AD) des Menschen ist mit der des Hundes in Bezug auf die Pathogenese und Klinik zu großen Teilen vergleichbar (BUTLER et al., 1983; OLIVRY et al., 2006; MERRYMAN-SIMPSON et al., 2008; WOOD et al., 2009).

Als einzige kausale Therapie der caninen atopischen Dermatitis wird die allergenspezifische Immuntherapie (ASIT) angesehen (MUELLER & BETTENAY, 1996; LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Bei dieser vergehen jedoch oft mehrere Monate, bis sich eine klinische Besserung zeigt (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Außerdem gibt es Hunde, bei denen diese Therapie keinerlei Erfolg bringt (MUELLER & BETTENAY, 1996).

Von daher wird häufig auf symptomatische Therapieformen zurückgegriffen. Hierzu gehören unter anderem Glukokortikoide (OLIVRY & SOUSA, 2001a), Cyclosporin (STEFFAN et al., 2006), Antihistaminika (DEBOER & GRIFFIN, 2001), Oclacitinib (COSGROVE et al., 2013) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren [PUFA (Polyunsaturated fatty acids)] (BOND & LLOYD, 1992; MUELLER et al., 2004). Es konnte gezeigt werden, dass Glukokortikoide und Cyclosporin sowohl eine vergleichbare, gute Wirksamkeit bezüglich der Reduktion von Juckreiz und Läsionen bei der CAD aufweisen als auch ein ähnlich häufiges Auftreten von Nebenwirkungen (STEFFAN et al., 2006).

In letzter Zeit haben insbesondere nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeiten wie Antihistaminika und mehrfach ungesättigte Fettsäuren eine große Aufmerksamkeit erfahren. Der Wirkmechanismus der PUFA ist nicht vollständig erforscht; es wird angenommen, dass sie über verschiedene Mechanismen zu einer Linderung der klinischen Symptome der AD führen. Diese bestehen aus einer Modulation der Eicosanoidsynthese (VAUGHN et al., 1994), einer Hemmung der zellulären Aktivierung (STEHLE et al., 2010) sowie der proinflammatorischen Zytokinsekretion

(CAUGHEY et al., 1996; NOVAK et al., 2003) und einer Stabilisierung der epidermalen Lipidbarriere (HANSEN & JENSEN, 1985).

In der Humanmedizin konnte gezeigt werden, dass oral verabreichte mehrfach ungesättigte Fettsäuren die klinischen Symptome der AD lindern können (BJORNEBOE et al., 1987; CALDER & MILES, 2000). In einigen beim Hund durchgeführten Studien führten diese zu signifikanten Verbesserungen der klinischen Parameter (BOND & LLOYD, 1992; MUELLER et al., 2005a). Die Besserung ist jedoch nicht ausreichend, um PUFA als alleinige Therapie der CAD zu empfehlen (OLIVRY et al., 2001a; OLIVRY et al., 2010a).

Bei Kombinationstherapien von PUFA mit Glukokortikoiden bei der CAD konnte hingegen ein glukokortikoidsparender Effekt demonstriert werden (BOND & LLOYD, 1992; SAEVIK et al., 2004). Von einem solchen Ansatz ist zu erwarten, dass auch die mit einer Glukokortikoidtherapie verbundenen Nebenwirkungen vermindert werden können. Weitere Untersuchungen konnten auch eine antihistaminikasparende Wirkung von ungesättigten Fettsäuren nachweisen (PARADIS et al., 1991; PATERSON, 1995). Bisher liegen noch keine veröffentlichten Studien vor, welche untersuchen, ob durch die Kombination von PUFA und Cyclosporin bei der CAD ein cyclosporinsparender Effekt auftritt.

Das Ziel dieser randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie war es, zu evaluieren, ob eine orale Supplementierung mit PUFA (Omega-3 Support®, WDT, Garbsen, Deutschland) bei der caninen atopischen Dermatitis zu einer ausreichenden Besserung der klinischen Symptome führt, um die Cyclosporindosis zu reduzieren.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Atopische Dermatitis

1.1. Einführung

Die Lebenszeitprävalenz der atopischen Dermatitis bei Kindern in den industrialisierten Ländern wird mit 5 – 15 % angegeben (WILLIAMS et al., 1994). In Deutschland beträgt die Gesamtlebenszeitprävalenz der AD ca. 13,2 % (SCHMITZ et al., 2012). In urbanen Regionen scheint das Risiko höher zu sein, an atopischer Dermatitis zu erkranken (LEUNG & BIEBER, 2003; SHAW et al., 2011). Dies könnte zurückzuführen sein auf die vermehrte Umweltverschmutzung und den verminderten Kontakt zu Mikroorganismen in städtischen im Vergleich zu ländlichen Gegenden (SHAW et al., 2011). Nach der Hygienehypothese von Strachan (1989) ist die Wahrscheinlichkeit, an allergischem Heuschnupfen zu erkranken, umso größer, je weniger ältere Geschwister im gleichen Haushalt leben. Der mit Infektionen verbundene Kontakt mit älteren Geschwistern in der Kindheit soll das Risiko der Entstehung allergischer Krankheiten vermindern (STRACHAN, 1989). Dies steht im Einklang mit dem Befund, dass Kinder, die auf einem Bauernhof mit Viehbestand aufwachsen, mit geringerer Wahrscheinlichkeit an Heuschnupfen oder Asthma erkranken als andere. Je hygienischer Kleinkinder aufgezogen werden, desto höher ist das Risiko, dass sie in einem bestimmten Alter atopische Dermatitis entwickeln. Es wird angenommen, dass der Kontakt mit Infektionserregern in jungem Alter für das Immunsystem notwendig ist, um sich richtig auszubilden (SHERRIFF & GOLDING, 2002).

Nachdem die Prävalenz der AD beim Menschen in entwickelten Ländern seit dem Zweiten Weltkrieg für lange Zeit anstieg, nimmt sie nun in Industrienationen teilweise wieder leicht ab, in Entwicklungsländern hingegen größtenteils zu (LEUNG, 2000; WILLIAMS et al., 2008). Die Situation in industrialisierten Ländern mit stabiler ökonomischer Situation legt nahe, dass nur ein begrenzter Anteil der Bevölkerung dazu prädisponiert ist, AD zu entwickeln, und die Prävalenz vermutlich über einen bestimmten Punkt hinaus nicht mehr wesentlich ansteigt (WILLIAMS et al., 2008).

Die atopische Dermatitis bedeutet eine große Belastung für die Betroffenen, deren Familien sowie das Gesundheitssystem. Die Erkrankten leiden unter einer verminderten allgemeinen Lebensqualität, juckreizbedingten Schlafproblemen, beeinträchtigten sozialen Beziehungen bis hin zu vermehrt auftretenden psychischen Störungen. Auch die Familien der Betroffenen erleben eine verminderte Lebensqualität (CARROLL et al., 2005). Die Kosten für die AD werden in den USA pro Patient jährlich auf 71 – 2559 \$ geschätzt; kumuliert für die gesamte Nation werden Gesamtkosten von ca. 900 Millionen \$ jährlich angenommen (CARROLL et al., 2005). Dies unterstreicht die wirtschaftliche Tragweite dieser Erkrankung.

Zur Prävalenz der atopischen Dermatitis des Hundes ist die Quellenlage begrenzt. In verschiedenen Tierarztpraxen in den USA wurde eine Prävalenz von 8,7 % von AD, Allergie oder Atopie bei allen dort untersuchten Hunden festgestellt (LUND et al., 1999). In England ergab eine ähnliche Studie eine Prävalenz der CAD von 4,5 % (HILL et al., 2006). Jedoch muss dieser Ansatz kritisch gesehen werden, da nicht die gesamte Hundepopulation, sondern nur diejenigen Tiere, die in den Tierarztpraxen vorstellig wurden, eingeschlossen wurden. In dieser Population sind erkrankte Tiere vermutlich überrepräsentiert.

Andere Studien konnten annähernd die gesamte Hundepopulation des entsprechenden Landes einschließen, so zeigte z. B. eine Studie unter allen krankenversicherten Hunden in Schweden eine Inzidenz der AD von 0,17 % pro Jahr. In Schweden ist der Großteil aller Hunde krankenversichert, somit wird die Gesamtpopulation näherungsweise abgebildet. Die Prävalenz der AD muss immer höher als die Inzidenz angesehen werden, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt. Eine Forderung aufgrund atopischer Dermatitis an die Krankenversicherungen ging bei 5,1 % aller versicherten Hunde ein, was somit näherungsweise der dortigen Prävalenz entspricht. Es gilt allerdings zu berücksichtigen, dass die Einschlusskriterien hier sehr strikt gefasst wurden, so dass die Prävalenz in Wirklichkeit höher liegen kann (NODTVEDT et al., 2006). In der genannten Studie wurde, ähnlich der Situation beim Menschen (LEUNG & BIEBER, 2003; SHAW et al., 2011), für in der Stadt lebende Hunde ein höheres Risiko festgestellt, an AD zu erkranken. Umweltveränderungen, von denen vermutet wird, dass sie zu der angestiegenen humanen Inzidenz beitragen, betreffen ebenso Hunde. Hunde verbringen zum Beispiel mehr Zeit im Haus als früher und haben dadurch vermehrt Kontakt zu Hausstaubmilben, die ein wichtiges Allergen darstellen

(HILLIER & GRIFFIN, 2001). Textbücher gehen von einer Prävalenz der CAD von 3 – 15 % aus und ordnen die atopische Dermatitis innerhalb der drei Allergieformen beim Hund als zweithäufigste hinter der Flohspeichel- und vor der Futtermittelallergie ein (SCOTT, 2001). Andere Studien hingegen kommen zu dem Schluss, dass die AD die häufigste Allergieform beim Hund darstellt (SCOTT & PARADIS, 1990).

1.2. Canine atopische Dermatitis

1.2.1. Pathogenese

Die Pathogenese der AD ist ein komplexes multifaktorielles Geschehen, welches sich aus genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zusammensetzt (MARSELLA et al., 2012). Die AD des Hundes ist wahrscheinlich eines der Tiermodelle, das der AD des Menschen am ähnlichsten ist, da Klinik, Histologie und Immunologie bei beiden Spezies zu großen Teilen vergleichbar sind (MARSELLA & OLIVRY, 2003; MARSELLA & GIROLOMONI, 2009; POPA et al., 2011).

1.2.1.1. Weg der Allergene im Körper

Es wird angenommen, dass verschiedene Umweltallergene, v. a. Hausstaubmilbenantigene, Pflanzenpollen, Schimmelsporen, epidermale und Insektenantigene eine wichtige Rolle bei der Entstehung der caninen atopischen Dermatitis spielen (HILL & DEBOER, 2001). Am häufigsten scheinen Reaktionen auf Hausstaubmilben (*Dermatophagoides farinae* und *Dermatophagoides pteronyssinus*) zu sein (MUELLER et al., 2000). Folgende Tatsachen sprechen für eine bedeutende Funktion der Allergene bei der Pathogenese: Die Mehrzahl der atopischen Hunde weist positive Intrakutantests oder erhöhte allergenspezifische IgE-Antikörper im Serum gegen Umweltallergene auf und die Symptome eines Großteils dieser Hunde verbessern sich auf eine allergenspezifische Immuntherapie. Zudem wird oft eine Verschlechterung zu einer bestimmten Jahreszeit beobachtet (HALLIWELL & DEBOER, 2001).

Die Meinung bezüglich der Art und der Eintrittspforte der auslösenden Allergene in den Körper hat sich im Laufe der Zeit gewandelt. Erstmals im Jahr 1933 als Ekzem beim Hund beschrieben, wurde damals vermutet, dass die AD eine Reaktion auf Nahrungsmittel allein darstelle. Später wurden auch Umweltallergene als mögliche Auslöser berücksichtigt (MARSELLA et al., 2012). Es wurde jedoch angenommen,

dass die Allergene eingeatmet und daraufhin über den Blutkreislauf zur Haut transportiert werden, wo sie Mastzellen aktivieren (OLIVRY & HILL, 2001). Dies spiegelt sich auch im früheren Namen der CAD wider, welche damals als canine allergische inhalative Dermatitis bezeichnet wurde (MARSELLA et al., 2012).

Die neuere Theorie geht davon aus, dass die Allergene direkt über die Haut aufgenommen werden, wo sie an antigenpräsentierende Zellen binden und folglich eine Entzündung auslösen (OLIVRY & HILL, 2001). Der perkutane Weg wird als Hauptpathogeneseweg angesehen, der inhalative spielt evtl. noch eine zusätzliche Rolle (MARSELLA et al., 2012). In Einklang mit dieser Theorie steht die typische klinische Verteilung der Läsionen am Körper der Hunde mit CAD: Vor allem die Pfoten, der Inguinal- und Axillärbereich sowie das Gesicht sind betroffen; über diese größtenteils spärlich behaarten Stellen hat der Hund den meisten Kontakt mit der Außenwelt (MARSELLA et al., 2012). In der ventralen und interdigitalen Haut sowie im Bereich der Pinnae sind histologisch mehr Mastzellen zu finden als in anderen Hautpartien (NUTTALL et al., 2013). Außerdem konnten histologisch an den Läsionsstellen vermehrt epidermale Langerhanszellen nachgewiesen werden, deren Aufgabe das Abfangen und Präsentieren von Allergenen ist. Das verstärkte Auftreten dieser Zellen an betroffenen Stellen spricht für eine vermehrte Konzentration von Allergenen, welche die Hautbarriere durchdrungen haben (MARSELLA et al., 2012).

Des Weiteren haben Studien bei Mäusen und Hunden gezeigt, dass durch wiederholtes Auftragen eines Allergenextraktes auf geschädigte Haut eine TH2-Immunantwort mit hoher IgE-Produktion gegen die aufgetragene Substanz sowie eine Dermatitis ausgelöst werden können (WANG et al., 1996; WANG et al., 2007; PUCHEU-HASTON et al., 2008). Respiratorische Symptome zeigen nur sehr wenige Hunde mit atopischer Dermatitis, was bei einem inhalativen Pathogeneseweg zu erwarten wäre. Auch kann nach intranasaler Allergeninhalaition keine Verschlechterung der AD bei betroffenen Hunden festgestellt werden (OLIVRY & HILL, 2001).

1.2.1.2. Überblick zur Genetik

Es ist heutzutage allgemein anerkannt, dass die CAD durch das Zusammenspiel von genetischen Ursachen und Umweltfaktoren entsteht. Es wird vermutet, dass sowohl eine erhöhte Permeabilität der Haut als auch die Neigung zu einer TH2-Immunantwort genetisch festgelegt sind (MARSELLA et al., 2012).

Beim Menschen haben Zwillingsstudien die entscheidende Rolle der Genetik bei der atopischen Dermatitis aufgezeigt: Bei monozygoten Zwillingspaaren, bei denen ein Zwilling betroffen ist, besteht für den anderen Zwilling ein Risiko von 86 %, ebenfalls zu erkranken. Bei dizygoten Zwillingen liegt das Risiko bei 21 %, was dem von anderen Geschwistern entspricht (LARSEN et al., 1986).

Das Vorhandensein von Rasseprädispositionen bei Hunden und die Häufung innerhalb bestimmter Familien legen nahe, dass auch hier genetische Faktoren an der Entstehung der CAD beteiligt sind (MARSELLA & OLIVRY, 2003). Merryman-Simpson und Mitarbeiter identifizierten im Jahr 2008 mittels einer Microarray-Genexpressionsanalyse 54 Gene, welche bei Hunden mit CAD im Vergleich zu gesunden Hunden anders exprimiert werden. Bestimmte Gene wurden jeweils bei läisionaler als auch nichtläisionaler CAD exprimiert. Die identifizierten Gene sind u. a. mit immunologischer Aktivität sowie der Bildung der Hautbarriere und der Steuerung der Transkription verbunden (MERRYMAN-SIMPSON et al., 2008).

Die Heritabilität der CAD wird beim Hund auf ca. 0,47 geschätzt, d. h. man geht davon aus, dass die Krankheit jeweils etwa zur Hälfte vom genetischen Material und von der Umwelt bedingt wird. Bei Hunden der Rassen Labrador und Golden Retriever wurde ein Risiko von 65 % für den Nachwuchs ermittelt, an atopischer Dermatitis zu erkranken, wenn beide Elternteile betroffen sind. Ist nur ein Elternteil erkrankt, beläuft sich das Risiko auf 21 – 57 %; falls kein Elternteil betroffen ist, sind es 11 % (SHAW et al., 2004). Für die Praxis hat dies die Konsequenz, dass atopische Tiere nicht zur Zucht eingesetzt werden sollten.

1.2.1.3. Abnormale Hautbarrierefunktion

Aktuelle Forschungen in der Humanmedizin haben gezeigt, dass einer gestörten Hautbarrierefunktion eine wichtige Rolle bei der atopischen Dermatitis zukommt. Momentan findet eine Debatte bezüglich deren Stellenwert bei der Pathogenese zwischen zwei Lagern statt: Die eine Theorie besagt, dass der AD ein primärer Defekt der Hautbarriere zugrunde liegt, welcher Allergenen das Eindringen in die Haut ermöglicht, was anschließend zu einer Entzündung führt (Outside-Inside-Hypothese). Die Inside-Outside-Hypothese hingegen geht von einem primären Immundefekt aus, der Entzündungen in der Haut auslöst, wodurch diese sekundär in ihrer Barrierefunktion geschädigt wird (ELIAS & STEINHOFF, 2008). Welche Theorie als die richtige angesehen werden kann, konnte bisher nicht geklärt werden,

es ist durchaus möglich, dass je nach Patient eine der beiden oder sogar beide Theorien zutreffen.

Palmer und Mitarbeiter identifizierten im Jahr 2006 zwei Mutationen des menschlichen Filaggrin-Gens, die zu dessen Funktionsverlust führen, als stark prädisponierende Faktoren für atopische Dermatitis. Filaggrin ist ein Protein, dem eine wichtige Rolle bei der Bildung der Hautbarriere zukommt. Die Filaggrin-Proteine verbinden das Keratin-Zytoskelett der Epidermis, wodurch der sogenannte „cornified envelope“ entsteht. Dieser beugt transepidermalem Wasserverlust [Transepidermal Water Loss (TEWL)] vor und erschwert das Eindringen von Infektionserregern, toxischen Substanzen und Allergenen über die Haut. Die identifizierten Filaggrin-Mutationen sind Nullmutationen, die beide zum kompletten Funktionsverlust des Filaggrin-Proteins führen. Es wird vermutet, dass der damit verbundene Barrieredefekt das Eindringen von Allergenen in den Körper erleichtert und die betroffenen Individuen somit anfälliger sind, Allergien zu entwickeln (PALMER et al., 2006).

Studien an Hunden mit atopischer Dermatitis zeigten, dass deren Hautbarriere im Vergleich zu gesunden Hunden sowohl funktionelle als auch strukturelle Veränderungen aufweist (MARSELLA et al., 2012). Funktionelle Veränderungen lassen sich durch Messung des transepidermalen Wasserverlusts nachweisen, der bei Hunden mit atopischer Dermatitis erhöht ist und eine verstärkte Permeabilität der Haut nahelegt (SHIMADA et al., 2009).

Bei der Entstehung von strukturellen Veränderungen der Epidermis scheinen auch beim Hund Mutationen des Filaggrin-Gens eine Rolle zu spielen. Das canine Filaggrin-Gen ist hoch homolog zum humanen (CHERVET et al., 2010). Chervet und Mitarbeiter untersuchten 2010 mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie die Filaggrin-Expression bei Hunden mit CAD und bei gesunden Hunden. Dabei zeigten 83 % (15/18) der atopischen Hunde eine abnormale Filaggrin-Expression. Davon fehlte 22 % (4/15) der Hunde das C-terminale Filaggrin, vermutlich durch eine Nullmutation bedingt. Eine ähnliche Bedeutung des Filaggrins bei der AD des Hundes wie beim Menschen wird somit vermutet (CHERVET et al., 2010).

Abgesehen von Filaggrin sind noch weitere Strukturen der Hautbarriere bei atopischen Hunden verändert. So wurde gezeigt, dass der relative Gehalt an Ceramiden der Epidermis bei den an CAD erkrankten Hunden signifikant geringer

ist als bei den gesunden Kontrolltieren (SHIMADA et al., 2009). Ceramide sind Sphingolipide, die einen wichtigen Bestandteil der Hautbarriere des *Stratum corneum* darstellen (MARSELLA et al., 2012). Nicht nur die Anzahl, sondern auch die Struktur der interzellulären Lipidlamellen ist bei atopischen Hunden verändert, da die Lipidlamellen desorganisiert angeordnet sind und in den Interzellulärräumen im Vergleich zu gesunden Hunden weniger Lipide vorhanden sind (PIEKUTOWSKA et al., 2008). Vermutlich ist diese abnormale Lipidexpression ein weiterer prädisponierender Faktor für AD und tritt unabhängig von Filaggrin-Mutationen auf. Die ultrastrukturellen Veränderungen sind nicht nur in läsionalen, sondern auch in nichtläsionalen Hautpartien der atopischen Hunde nachzuweisen (MARSELLA et al., 2012). Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass der Barrieredefekt primär vorhanden ist und nicht nur ein sekundäres inflammatorisches Phänomen darstellt (INMAN et al., 2001). Bei einem chronischen Krankheitsgeschehen kommt es durch die auftretende Entzündung der Haut bei der AD zu einem Teufelskreis, da die dadurch geschädigte Haut noch anfälliger für das Eindringen von Allergenen ist, was die Immunreaktion wiederum steigert (MARSELLA et al., 2012).

1.2.1.4. Die Bedeutung von IgE-Antikörpern

Umweltallergene sind, wie bereits erwähnt, vermutlich maßgeblich an der Entstehung der CAD beteiligt. Da Immunoglobulin E (IgE)-Antikörper eine wichtige Funktion beim Auffangen und Präsentieren dieser Antigene innehaben, scheint es naheliegend, dass sie auch zum Krankheitsgeschehen beitragen (HALLIWELL & DEBOER, 2001). IgE ist an der Entzündung der Haut bei der AD durch zwei verschiedene Mechanismen beteiligt: Zum einen können über die Haut aufgenommene Umweltallergene IgE an der Oberfläche von dermalen Mastzellen quervernetzen, wodurch allergische Sofort- und Spätreaktionen ausgelöst werden können (OLIVRY et al., 1996). Halliwell stellte 1973 mittels Immunfluoreszenz fest, dass die in der caninen Haut vorhandenen IgE-Antikörper (IgE-AK) an Mastzellen gebunden vorliegen (HALLIWELL, 1973). Zum anderen können Allergene über an IgE-Rezeptoren der Langerhanszellen gebundenes IgE mononukleäre Zellen aktivieren (OLIVRY et al., 1996).

Histopathologisch ähneln die Veränderungen der Haut bei der CAD eher den allergischen Spät- als den Sofortreaktionen nach Allergeninjektion (HILL et al., 2001). Beim Menschen sind die Spätreaktionen IgE-abhängig, IgE ist somit wahrscheinlich auch an der atopischen Dermatitis beteiligt (MARSELLA et al., 2012).

Der canine IgE-AK ist dem humanen physiochemisch sehr ähnlich (HALLIWELL, 1973); eine vergleichbare Rolle bei der Pathogenese wird folglich angenommen.

Es erscheint zunächst widersprüchlich, dass auch ein großer Teil der gesunden Hunde erhöhte allergenspezifische IgE-Antikörper-Spiegel oder Reaktionen im Intrakutantest zeigt (LIAN & HALLIWELL, 1998). IgE-Populationen sind allerdings funktionell heterogen und atopische Individuen weisen spezielle IgE-Antikörper auf, welche die Krankheit verursachen oder eine größere Neigung zur Mediatorenfreisetzung haben (MACDONALD et al., 1987). Eine Studie ergab, dass die Leukozyten von Hunden mit AD tatsächlich eine größere Tendenz aufweisen, Histamin freizusetzen als die von gesunden Hunden (LIAN & HALLIWELL, 1998).

Andererseits gibt es jedoch auch Atopiker, bei denen keine allergenspezifischen IgE-Antikörper festgestellt werden können. Dies scheint bei ca. 26 % der Hunde mit klassischen Symptomen der AD sowie bei ca. 10 % der betroffenen Menschen der Fall zu sein (MARSELLA et al., 2012). Dafür wurde der Begriff „atopic-like dermatitis“ geprägt. Es handelt sich um eine entzündliche Hautkrankheit, welche dieselben klinischen Merkmale wie die CAD aufweist, bei der jedoch keine allergenspezifischen IgE-AK nachgewiesen werden können (HALLIWELL, 2006). Mögliche Ursachen hierfür könnten sein, dass die ursächlichen Allergene nicht getestet wurden oder dass die allergische Reaktion hier über IgE-unabhängige Pfade verläuft. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass IgE-Antikörper die Effizienz der Allergenbindung verstärken und zur Entzündungsreaktion beitragen, sie aber bei der atopischen Dermatitis nicht zwingend notwendig sind (MARSELLA et al., 2012).

1.2.1.5. Langerhanszellen und dermale dendritische Zellen

Langerhanszellen (epidermale dendritische Zellen) werden als die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen in Plattenepithelien angesehen. Sie sind ebenso wie die dermalen dendritischen Zellen Bestandteil des Immunsystems der Haut (HILL & OLIVRY, 2001).

Mittels Immunfärbungen wurde deutlich, dass die Anzahl von dermalen und epidermalen dendritischen Zellen in der läsionalen Haut von atopischen Hunden im Vergleich zu gesunden Hunden erhöht ist und die genannten Zellen nur bei atopischen Hunden häufig oberflächlich gebundenes IgE aufweisen (OLIVRY et al., 1996). Die genannten Befunde sprechen für die Theorie des epikutanten

Pathogenesewegs, wobei den dendritischen Zellen die Aufgabe der lokalen Antigenbindung und -präsentation mittels des MHC-Klasse-II-Komplexes für die allergenspezifischen T-Lymphozyten zukommt (OLIVRY et al., 1996; HILL & OLIVRY, 2001).

1.2.1.6. Zytokine und Lymphozyten

Bei den T-Lymphozyten sind hauptsächlich die T-Helferzellen (TH-Zellen) für die Pathogenese der AD relevant. Sie besitzen den CD4-Rezeptor, welcher gemeinsam mit dem T-Zell-Rezeptor MHC-II-Moleküle mit gebundenem Antigen auf antigenpräsentierenden Zellen erkennt. Nach Antigenkontakt schütten die T-Helferzellen Zytokine aus. Dadurch werden u. a. B-Lymphozyten zur Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern angeregt und weitere Immunzellen aktiviert. Daneben gibt es die CD8+-T-Lymphozyten, die zur Erkennung von MHC-I-Molekülen fähig sind und hauptsächlich zytotoxische Aktivitäten ausüben (HILL & OLIVRY, 2001).

Innerhalb der T-Helferzellen kann eine weitere Unterscheidung hinsichtlich der produzierten Zytokine getroffen werden: TH1-Zellen produzieren IL-2, TNF- α und IFN- γ (NUTTALL et al., 2002a), TH2-Zellen hingegen bilden IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 und IL-13. Beim Hund liegt ein dem Menschen sehr ähnliches Zytokinmuster vor (HILL & OLIVRY, 2001). Die TH1-Helferzellen induzieren mittels ihrer Zytokine vor allem die zellmedierte Zytotoxizität und die Produktion von IgG- und IgM-Antikörpern. Ihre Hauptaufgabe ist die Bekämpfung von Infektionen. TH2-Zellen aktivieren Mastzellen und Eosinophile und stimulieren die IgE-Produktion; sie spielen somit eher bei der humoralen Immunantwort sowie bei Parasitenbefall und Allergieauslösung eine Rolle (HILL & OLIVRY, 2001). TH2-Zellen können die allergische Entzündung verstärken und verlängern (UMETSU & DEKRUYFF, 1997).

Bei menschlichen Atopikern wurde in Biopsien von akuter läisionaler Haut ein erhöhtes CD4+/CD8+-Verhältnis nachgewiesen, wobei der TH2-Zelltyp in der Haut vorherrschte. Dies stimmt überein mit den Befunden im peripheren Blut, wo zusätzlich zu den TH2-Zytokinen auch vermehrt IgE vorliegt (LEUNG, 2000; HALLIWELL & DEBOER, 2001; HILL & OLIVRY, 2001). Bei chronischen Läsionen kommt es oft zu einer Verlagerung in Richtung TH1-Anwort (LEUNG, 2000), möglicherweise bedingt durch Selbsttraumatisierung aufgrund von Pruritus und Sekundärinfektionen (MARSELLA et al., 2012).

Insgesamt sind die Hinweise beim Hund für eine jeweils klare TH2-Polarisierung in der akuten und eine TH-1-Polarisierung in der chronischen Phase der CAD weniger stark als beim Menschen (MARSELLA et al., 2012). Es konnte histopathologisch jedoch gezeigt werden, dass auch beim atopischen Hund die CD4+-T-Zellen im Vergleich zu denen mit CD8-Rezeptor überwiegen (MARSELLA & OLIVRY, 2003). Auch wurde in der läisionalen Haut betroffener Hunde vermehrt IL-4 und IL-5 nachgewiesen, während bei gesunden Hunden IL-2 und IL-12 dominierten (OLIVRY et al., 1999). Außerdem konnte experimentell durch wiederholtes epikutanes Auftragen von Allergenen bei atopischen Mäusen und Hunden eine TH2-Immunantwort mit begleitender Dermatitis hervorgerufen werden (WANG et al., 1996; WANG et al., 2007; PUCHEU-HASTON et al., 2008). Diese Befunde sprechen ebenfalls für eine vorherrschende TH2-Immunantwort in der akuten Phase. Beim Menschen wurde demonstriert, dass TH2-Zytokine eine verminderte Expression von Barriereproteinen und eine verminderte Lebensfähigkeit von Keratinozyten verursachen können (MARSELLA et al., 2012). Dies unterstützt die Theorie, dass die defekte Hautbarriere sekundär zu einer abnormalen Ausrichtung des Immunsystems auftritt.

Eine Sonderstellung nehmen die Zytokine TGF- β und IL-10 ein, deren Transkription in der Haut von Hunden mit AD reduziert ist. Es wird vermutet, dass diese Zytokine in der gesunden Haut wohl mit einer Toleranz gegenüber Umweltallergenen assoziiert sind und die verminderte Transkription bei CAD eine vermehrte Allergieanfälligkeit bewirkt (NUTTALL et al., 2002b, 2002a).

In jüngster Zeit wurde das Zytokin IL-31 entdeckt, welchem wohl eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der AD zukommt. Es wird u. a. von TH2-Lymphozyten produziert. Transgene Mäuse mit einer IL-31-Überproduktion zeigen starken Pruritus und Hautläsionen (GONZALES et al., 2013). Beim Menschen korreliert der IL-31-Serumspiegel mit der Schwere der AD (RAAP et al., 2008). In einer Studie wurde festgestellt, dass bei mehr als 50 % der Hunde mit natürlicher CAD IL-31-Serumspiegel vorhanden waren, bei gesunden Tieren war das Zytokin hingegen nicht detektierbar (GONZALES et al., 2013). Zudem führt die Injektion von IL-31 zu deutlich erhöhtem Pruritus bei Hunden (NUTTALL et al., 2013).

B-Lymphozyten werden durch die TH2-Zytokine, v. a. IL-4, zur Produktion von allergenspezifischen Immunglobulinen angeregt. Bei der atopischen Dermatitis scheinen die IgE-Antikörper dabei die größte Rolle zu spielen (HALLIWELL &

DEBOER, 2001; MARSELLA et al., 2012). B-Lymphozyten werden in der Haut von atopischen Hunden normalerweise nur in geringem Umfang nachgewiesen, was darauf schließen lässt, dass die IgE-Produktion an anderen Stellen des Körpers, wahrscheinlich v. a. in den Lymphknoten, im Knochenmark und der Milz stattfindet (HALLIWELL & DEBOER, 2001).

1.2.1.7. Mastzellen und eosinophile Granulozyten

Mastzellen sind im Organismus vor allem in jenen Geweben zu finden, welche eine Verbindung mit der Außenwelt eingehen. Dies sind vor allem die Haut, der Respirations- und der Magen-Darm-Trakt. Sie entstehen vermutlich aus Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, welche über den Blutkreislauf ins Gewebe auswandern, wo sie sich zu reifen Mastzellen entwickeln. Die Zellproliferation und –reifung werden durch mehrere Faktoren reguliert, u. a. durch einen von Fibroblasten produzierten Stammzellfaktor und die T-Zell-stämmigen Interleukine IL-3, IL-4, IL-9 und IL-10 (HILL & OLIVRY, 2001).

Mastzellen sind sowohl in die allergische Sofort- als auch Spätreaktion involviert (NAGAI et al., 2000). Die in der Haut des Hundes vorhandenen allergenspezifischen IgE-Antikörper liegen an Mastzellen gebunden vor (HALLIWELL, 1973). Die Verbindung erfolgt über den hochaffinen Fc ϵ -Rezeptor auf der Oberfläche der Mastzellen. Wenn bei Allergenkontakt nun die Allergene an zwei verschiedene IgE-Antikörper binden, welche auf einer Mastzelle liegen, degranuliert die Mastzelle und setzt mittels Exozytose Mediatoren frei, welche entzündliche Vorgänge in der Haut auslösen (TURNER & KINET, 1999; AUXILIA & HILL, 2000). Die bei der Degranulation freigesetzten proinflammatorischen Mediatoren werden von den Mastzellen selbst synthetisiert und beinhalten beim Hund unter anderem Histamin, Proteasen (Tryptase, Chymase), Leukotriene und TNF- α . Sie wirken auf das Zusammenspiel zwischen der Mikrovaskulatur und anderen Entzündungszellen ein. Dieser Vorgang schützt normalerweise den Körper vor schädigenden Einflüssen von außen, bei der Atopie richtet er sich jedoch gegen an sich harmlose Umweltallergene und schädigt somit den eigenen Organismus (HILL & OLIVRY, 2001).

Eine Untersuchung zeigte, dass die kutane Mastzellenanzahl des Hundes in der medialen und lateralen Pinna sowie in der ventralen interdigitalen Haut der Gliedmaßen um mind. 150 % höher als an anderen Körperstellen ist (AUXILIA & HILL, 2000). Dies korrespondiert zumindest teilweise mit den Prädilektionsstellen

der CAD, da bei ca. 70 % der Hunde die Pfoten mitbetroffen sind und ungefähr die Hälfte der Hunde klinische Symptome an den Pinnae aufweist. Da an anderen wichtigen Prädilektionsstellen jedoch keine erhöhte Anzahl an Mastzellen gefunden wurde, spielen wahrscheinlich weitere Faktoren bei der Krankheitsentstehung eine Rolle (AUXILIA & HILL, 2000).

Es gibt widersprüchliche Ergebnisse darüber, ob die absolute Mastzellanzahl in der Haut bei atopischen Hunden erhöht ist und ob das freigesetzte Histamin eine ursächliche Rolle spielt oder mehr Begleiterscheinung ist (WELLE et al., 1999; HILL & OLIVRY, 2001; MARSELLA & OLIVRY, 2003). Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die früher angenommene zentrale Rolle der Mastzellen bei der Pathogenese der CAD wohl überschätzt wurde und vielmehr das Zusammenspiel verschiedener Zellen entscheidend ist (MARSELLA et al., 2012).

Eosinophile Granulozyten stammen aus dem Knochenmark und reifen unter dem Einfluss der Zytokine IL-3, IL-5 und GM-CSF. Durch verschiedene chemotaktische Faktoren, u. a. Histamin und diverse Chemokine, werden die Eosinophilen an die Körperstellen gelockt, wo die Entzündung stattfindet. Dort werden sie sowohl phagozytotisch als auch sekretorisch aktiv, womit sie zur allergischen Entzündung beitragen. Ihre wichtigste Aufgabe ist die Sekretion zytoplasmatischer Granula, welche zytotoxisch wirkende basische Proteine enthalten, die erhebliche Gewebeschäden verursachen können (HILL & OLIVRY, 2001). Beim Hund ist eine eosinophile Entzündung der Haut selten. Studien zeigten, dass die Anzahl von Eosinophilen im Vergleich zu gesunden Hunden in der Haut von caninen Atopikern um das Zehnfache erhöht sein kann; die absolute Anzahl ist jedoch trotzdem noch sehr gering (WILKIE et al., 1990; OLIVRY et al., 1997). Beim Menschen sind Eosinophile hauptsächlich in chronischen AD-Läsionen zu finden (LEUNG, 2000). Die Funktion der eosinophilen Granulozyten bei der CAD ist noch nicht ausreichend untersucht, so dass keine abschließende Aussage über ihre Bedeutung bei der Pathogenese getroffen werden kann.

1.2.1.8. Sekundärinfektionen

Von atopischer Dermatitis betroffene Menschen und Hunde haben häufig Staphylokokken- oder Malassezieninfektionen der Haut (DEBOER & MARSELLA, 2001). Bei mehr als 90 % der Menschen mit AD ist die Haut mit *Staphylococcus aureus* kolonisiert, im Vergleich zu nur 5 % der Gesunden (LEYDEN et al., 1974).

Bei atopischen Hunden sind ca. zwei Drittel der Hautinfektionen bakterieller Natur und ein Drittel Hefepilzbesiedlungen (FAVROT et al., 2010). Dabei ist *Staphylococcus intermedius* das vorherrschende bakterielle Pathogen; es ist bei fast 90 % der betroffenen Hunde auf der Haut und den Schleimhäuten nachzuweisen (FAZAKERLEY et al., 2009). Für die häufigere Kolonisierung der atopischen Haut mit Staphylokokken kommen verschiedene Ursachen in Frage, z. B. eine verstärkte bakterielle Adhärenz an die Keratinozyten aufgrund einer Überexpression von TH2-Zytokinen und eine geringere Anzahl antimikrobieller Peptide (MARSELLA et al., 2012). Auch durch die häufig auftretende Selbsttraumatisierung werden Sekundärinfektionen begünstigt (DEBOER & MARSELLA, 2001). Diese tragen zur Hautinflammation und zur Freisetzung von pruritogenen Mediatoren bei (MARSELLA & SOUSA, 2001). Staphylokokken produzieren zudem diverse Proteasen und Ceramidasen, welche die Hautbarriere schwächen, was wiederum die bakterielle Besiedlung und die Entzündung fördert (MARSELLA et al., 2012).

Es gibt noch weitere Hinweise dafür, dass die Infektionen selbst eine aktive Rolle bei der Pathogenese und der Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion bei der AD spielen: Staphylokokken sezernieren verschiedene Exotoxine, welche direkt entzündliche Veränderungen in der Haut verursachen können. Einige davon werden als Superantigene bezeichnet; das heißt, sie sind in der Lage, das MHC-Klasse-II-Molekül auf antigenpräsentierenden Zellen direkt mit den Antigenrezeptoren aller T-Lymphozyten zu verbinden. Im Gegensatz zur normalen antigenspezifischen Immunantwort, bei der nur antigenspezifische T-Lymphozyten aktiviert werden, kommt es hierbei zu einer breiten polyklonalen Aktivierung von T-Lymphozyten, vor allem die TH2-Immunantwort wird dabei stimuliert (DEBOER & MARSELLA, 2001; BOGUNIEWICZ & LEUNG, 2011).

Zusätzlich wird angenommen, dass Staphylokokken-Antigene auch als Allergene fungieren können, da eine transepidermale Penetration von Staphylokokken-Antigenen möglich ist und bei Menschen und Hunden mit AD Staphylokokken-spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen wurden (WALSH et al., 1981; BEXLEY et al., 2013). Auch Malassezien können durch verschiedene unspezifische Mechanismen und Hypersensitivitätsreaktionen zur Entzündung der Haut beitragen (MORRIS et al., 1998; DEBOER & MARSELLA, 2001; NUTTALL & HALLIWELL, 2001).

1.2.2. Klinik

Beim Menschen ist die atopische Dermatitis hauptsächlich durch das Vorhandensein von Pruritus, die Beteiligung der Beugeseiten der Gliedmaßen sowie das Auftreten in einem Alter von unter zwei Jahren charakterisiert. Außerdem besteht oft eine trockene Hautbeschaffenheit (WILLIAMS et al., 1994). Die atopische Dermatitis liegt beim Menschen häufig als Triade in Kombination mit Heuschnupfen und Asthma vor (SHAW et al., 2011).

Beim Hund ist das konstanteste klinische Merkmal der CAD der Juckreiz, welcher vor allem im Bereich des Gesichts, an den Ohren, den Extremitäten (hier insbesondere an den Pfoten) und im ventralen Körperbereich auftritt. Dabei kann nur eine einzige dieser Körperstelle betroffen sein, eine beliebige Kombination oder alle zusammen. Mindestens 40 % der betroffenen Hunde weisen einen generalisierten Juckreiz auf. An den genannten Stellen können auch Läsionen entstehen (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Jedoch zeigen nicht alle Hunde sichtbare Primär läsionen. Falls solche vorhanden sind, bestehen sie hauptsächlich aus einem Erythem (GRIFFIN & DEBOER, 2001) und/oder kleinen Papeln (OLIVRY et al., 2010a). Bedingt durch Sekundärinfektionen, die chronische Entzündung der Haut sowie die durch Juckreiz ausgelöste Selbsttraumatisierung entstehen Sekundärläsionen wie Exkorationen, selbstinduzierte Alopezie, Krusten, Schuppen, Lichenifizierung und Hyperpigmentierung sowie ein teilweise rotbraun verfärbtes Haarkleid durch Oxidation des Speichels beim Belecken (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Ca. 60 % der atopischen Hunde weisen auch eine Otitis externa auf (ZUR et al., 2002).

Die CAD tritt meistens in einem Lebensalter zwischen sechs Monaten und drei Jahren erstmals auf. Die Berichte zu Rasseprädispositionen variieren je nach geographischer Region und untersuchtem Zeitraum (GRIFFIN & DEBOER, 2001; JAEGER et al., 2010), u. a. scheinen Englische Bulldoggen, Labrador Retriever, Möpse und West Highland White Terrier häufiger betroffen zu sein (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Eine klare Geschlechtsprädisposition ist nicht vorhanden. Je nach beteiligten Allergenen wird zwischen der saisonalen Form der CAD, bei der sich die Symptome zu einer bestimmten Jahreszeit verschlimmern (bei 80 % der Hunde zwischen Frühjahr und Herbst, beim Rest im Winter) und der nichtsaisonalen Form unterschieden, bei der die Symptome über den Jahresverlauf konstant bleiben (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Ca. 7 % der atopischen Hunde sind zusätzlich futtermittelallergisch (ZUR et al., 2002). Da Hunde mit CAD auch anfälliger für eine

Flohspeichelallergie sind, sollte stets eine konsequente Flohprophylaxe durchgeführt werden (OLIVRY & SOUSA, 2001a).

1.2.3. Diagnose

Die atopische Dermatitis des Hundes ist definiert als eine erblich veranlagte, entzündliche, mit Juckreiz einhergehende allergische Hauterkrankung des Hundes, die spezifische klinische Eigenschaften sowie IgE-Antikörper aufweist, welche meist gegen Umweltallergene gerichtet sind (OLIVRY et al., 2001b; HALLIWELL, 2006). Daneben gibt es noch die sogenannte „canine atopic-like dermatitis“, die dieselben klinischen Eigenschaften wie die atopische Dermatitis zeigt, bei der jedoch keine IgE-Antwort auf Allergene nachgewiesen werden kann (HALLIWELL, 2006).

Die Schwierigkeit bei der Diagnose der CAD besteht darin, dass diese keine pathognomonischen klinischen Symptome besitzt, durch welche man sie direkt identifizieren könnte. Der Weg zur Diagnose ist deshalb langwieriger: Zunächst wird evaluiert, ob die klinischen Symptome mit der charakteristischen Präsentation der CAD in Einklang stehen (DEBOER & HILLIER, 2001a).

Favrot und Mitarbeiter stellten im Jahre 2009 Diagnosekriterien der CAD auf, welche eine Weiterentwicklung von vorherigen Kriterien aus der Human- und Tiermedizin sind (WILLIAMS et al., 1994; FAVROT et al., 2010; OLIVRY, 2010). Sie beinhalten den Beginn der Symptome im Alter von unter drei Jahren, einen hauptsächlich in Innenräumen gehaltenen Hund, glukokortikoidresponsiven Juckreiz, gutes Ansprechen auf antibiotische Therapie, zu Beginn läsionsfreien Pruritus, chronische oder rezidivierende Hefepilzinfektionen sowie Otitis externa und die Beteiligung von Pfoten, Achseln und Pinnae. Falls fünf der acht Kriterien erfüllt sind, ist das Vorliegen einer CAD sehr wahrscheinlich. Durch diese Kriterien wird eine Sensitivität von 80 – 85 % und eine Spezifität von 79 – 85 % bei der Diagnose erreicht. Eine Beteiligung der Ohrränder sowie der Dorsolumbarregion hingegen ist stark mit anderen Erkrankungen, wie z. B. Sarkoptesbefall oder Flohspeichelallergie, assoziiert (FAVROT et al., 2010).

Die genannten Kriterien sind sinnvoll, um herauszufinden, ob die Symptome eines betroffenen Hundes mit CAD in Übereinstimmung zu bringen sind. Sie sind jedoch nicht zur alleinigen Diagnosestellung geeignet, da sich andere pruritische Hauterkrankungen ähnlich präsentieren können. Klinisch sind z. B. die Futtermittelallergie und die durch Umweltantigene hervorgerufene atopische Dermatitis nicht unterscheidbar (FAVROT et al., 2010).

Deshalb müssen, falls die Kriterien zutreffen, zunächst andere mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Die wichtigsten sind Flohspeichel- und Futtermittelallergie, Sarkoptesräude oder ein Befall mit anderen juckreizauslösenden Milben, pruritische bakterielle Follikulitis sowie Malasseziendermatitis. Eine etwaige bakterielle oder Hefepilzinfektion der Haut muss erkannt und therapiert werden, da diese sowohl Juckreiz auslösen als auch die Symptome der CAD verstärken kann (MARSELLA & SOUSA, 2001). In seltenen Fällen können auch Verhorngungsstörungen und Kontaktdermatitiden ähnliche Symptome wie die CAD hervorrufen (DEBOER & HILLIER, 2001a).

Nachdem Ektoparasiten, bakterielle und Pilzerkrankungen durch zytologische Untersuchungen, regelmäßige Ektoparasitenprophylaxe und eventuell Hautgeschabsel und eine Pilzkultur ausgeschlossen sind bzw. die Symptome nach Beseitigung dieser Erreger noch anhalten, sollte eine sechs- bis achtwöchige Eliminationsdiät durchgeführt werden. Falls diese keine Besserung bringt, ist die Diagnose CAD sehr wahrscheinlich. In Einzelfällen kann zum Ausschluss von selteneren Differentialdiagnosen wie z. B. einem kutanen Lymphom, eine Hautbiopsie notwendig werden (DEBOER & HILLIER, 2001a).

Als letzter Schritt kann ein Intradermaltest (IKT) oder Serumallergietest (SAT) durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sind jedoch nur sinnvoll, wenn die Identifizierung der beteiligten Allergene notwendig ist, weil eine allergenspezifische Immuntherapie geplant ist. Ein positiver Serumallergie- oder Intradermaltest allein ist kein hinreichender Beweis für das Vorliegen der CAD, da auch gesunde Hunde positive Reaktionen zeigen können (LIAN & HALLIWELL, 1998), ebenso wie es atopische Hunde gibt, welche nicht reagieren (MARSELLA et al., 2012). Ein solcher Test ist somit kein Screeningtest und sollte nur nach Ausschluss der Differentialdiagnosen durchgeführt werden.

Es sollten für die jeweilige Region relevante Allergene aus den folgenden Gruppen getestet werden: Baum-, Gräser- und Kräuterpollen, Schimmelpilze, Hausstaubmilben, Insekten und Epidermis (HILLIER & DEBOER, 2001). Der IgE-Serumallergietest zeigt an, ob allergenspezifische IgE-AK gegen verschiedene Umweltallergene im Serum des Hundes vorhanden sind. Der Intrakutanantest beruht auf der Fähigkeit von kutanen Mastzellen, nach Allergenexposition zu degranulieren (DEBOER & HILLIER, 2001b). Bei der Durchführung werden die verdünnten Allergenlösungen mit einer feinen Kanüle in die Haut gespritzt, woraufhin ein kleines

Bläschen sichtbar wird. 15 und 30 Minuten nach der Injektion werden die Reaktionen abgelesen. Je größer und intensiver das Erythem und je prominenter die entstehende Schwellung, umso stärker ist die Reaktion auf das entsprechende Allergen (HILLIER & DEBOER, 2001).

1.2.4. Therapie

Die Therapie der CAD besteht meist aus einer Kombination verschiedener Ansätze. Betrachtet man die Pathogenese, wäre eine Vermeidung der auslösenden Allergene am sinnvollsten. Eine vollständige Allergenvermeidung ist jedoch meist nicht möglich, da viele Umweltallergene wie Hausstaubmilben oder Gräserpollen ubiquitär vorhanden sind. Eine Reduktion der Allergenlast durch Abwaschen des Hundes mit klarem Wasser oder durch Shampooieren kann allerdings auch schon zur Linderung der Symptome beitragen (OLIVRY & SOUSA, 2001a).

Als einzige ursächliche Therapie wird die allergenspezifische Immuntherapie angesehen, welche jedoch nicht immer praktikabel ist und nicht bei allen Hunden zu einem vollständigen Rückgang der Symptome führt (MUELLER & BETTENAY, 1996). Somit ist oft eine symptomatische antiinflammatorische Therapie angezeigt. Die antiinflammatorischen Medikamente können in zwei große Kategorien eingeteilt werden: Die ersten verhindern eine Mastzelldegranulation und reduzieren die vasoaktiven und pruritogenen Folgen des Histamins (z. B. H1-Rezeptor-Antihistaminika), somit hemmen sie die allergische Sofortreaktion. Andere Medikamente hingegen, z. B. Pentoxyfyllin, unterbinden die allergische Spätreaktion durch Verhindern der Aktivierung von Entzündungszellen und deren Freisetzung von Mediatoren mit chemotaktischen Effekten. Die wirksamsten Medikamente (Glukokortikoide und Cyclosporin) hemmen sowohl die Sofort- als auch die Spätreaktion (OLIVRY & SOUSA, 2001a). Gut verträgliche, jedoch bei alleiniger Anwendung weniger wirksame Medikamente wie ungesättigte Fettsäuren können teilweise in Kombination mit potenteren Medikamenten deren Dosierung senken (BOND & LLOYD, 1994; SAEVIK et al., 2004). Es empfiehlt sich stets, zur Therapie der CAD eine individuelle Kombination aus Allergenvermeidung, antiinflammatorischer und antimikrobieller Therapie sowie allergenspezifischer Immuntherapie anzuwenden (OLIVRY & SOUSA, 2001a).

1.2.4.1. Allergenspezifische Immuntherapie

Die Allergenspezifische Immuntherapie, auch als De- oder Hypoallergensensibilisierung bezeichnet, ist die einzige Therapie, die die Mechanismen der Allergie verändert und aus diesem Grund der Entstehung neuer Allergien vorbeugen kann. Ebenso gibt es keine andere Therapie der CAD, durch welche sich die Symptome soweit bessern können, dass keine zusätzliche antiinflammatorische Therapie vonnöten ist (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wurde die ASIT für humane Patienten definiert als Verabreichung eines Allergenextraktes an ein allergisches Individuum in langsam ansteigender Menge, um die Symptome zu verbessern, welche durch weiteren Kontakt mit dem auslösenden Allergen auftreten würden (BOUSQUET et al., 1998). Beim Menschen wird sie hauptsächlich bei allergischer Rhinitis, Konjunktivitis, Asthma und Insektenhypersensitivität eingesetzt und zeigt dabei eine gute Wirksamkeit (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Der genaue Wirkmechanismus der ASIT ist nicht bekannt. Es ist jedoch nachgewiesen, dass sie die durch Allergene ausgelöste T- und B-Zell-Antwort auf verschiedene Arten beeinflusst: Sie verändert das Verhältnis von TH1- und TH2-Zytokinen zugunsten der TH1-Zytokine und erhöht die Produktion von regulatorisch wirkenden Zytokinen wie IL-10 und TGF-β, deren Anzahl bei Allergikern verringert ist. Dadurch können die Allergiesymptome vermindert werden (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Die ASIT verändert auch die humorale Immunantwort, indem sie das Verhältnis von IgG- zu IgE-Antikörpern erhöht (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Es wird angenommen, dass die IgG-AK mit den IgE-AK der allergischen Reaktion in Konkurrenz um die Allergenbindung treten. Durch die verringerte IgE-AK-Bindung findet weniger IgE-medierte Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten statt, was wiederum die Stärke der allergischen Reaktion mindert (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009).

Beim atopischen Hund sollte die ASIT nur dann eingesetzt werden, wenn eine IgE-Immunantwort auf klinisch relevante Allergene nachgewiesen werden konnte (OLIVRY & SOUSA, 2001a). Aus den relevanten Allergenen, auf die der Hund im SAT oder IKT reagiert hat, wird eine individuelle Desensibilisierungslösung hergestellt. Diese wird dann in regelmäßigen Abständen unter die Haut injiziert. Um das Nebenwirkungsrisiko klein zu halten, wird im Allgemeinen mit einer niedrigen Dosis begonnen und diese anschließend gesteigert (MUELLER & BETTENAY, 2001). Nebenwirkungen sind selten zu beobachten, meist handelt es sich dabei um

eine Verstärkung des Juckreizes (GRIFFIN & HILLIER, 2001). Systemische Nebenwirkungen treten bei ca. 1 % der Hunde auf und können sich u. a. als Schwäche, Durchfall, Erbrechen, Urticaria/Angioödem, Kollaps oder Anaphylaxie äußern (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009).

Bei der humanen AD zeigt die ASIT eine moderate Wirkung (BAE et al., 2013). Beim Hund gibt es zahlreiche, allerdings meist retrospektive Studien, die zeigen, dass die ASIT bei ca. 50 - 70 % der Hunde mit CAD zu einer guten bis exzellenten Besserung der klinischen Symptome führt (GRIFFIN & HILLIER, 2001; MUELLER et al., 2005b; LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Meist dauert es jedoch einige Monate bis zum Wirkungseintritt (LOEWENSTEIN & MUELLER, 2009). Die Erhaltungstherapie der ASIT wird bei den Hunden, bei denen sie die Symptome der CAD verringert, oft lebenslang durchgeführt (MUELLER & BETTENAY, 2001).

1.2.4.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide sind die in der Vergangenheit am häufigsten verordneten Medikamente bei der CAD, jedoch gibt es nur wenige Studien zu ihrer Wirksamkeit. Auch ist ihr Wirkmechanismus nicht vollständig geklärt. Es ist allerdings bekannt, dass sie mit diversen Transkriptionsfaktoren in Wechselwirkung treten. Zum einen verhindern sie durch Repression verschiedener Gene die Aktivierung von Immunzellen (u. a. von T-Lymphozyten und dendritischen Zellen), die an der allergischen Entzündungsreaktion beteiligt sind. Auch die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wird supprimiert, sodass die T-Lymphozyten weniger IFN- γ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 und IL-13 bilden und die Produktion der Monozyten an GM-CSF, IL-1 und TNF- α verringert wird (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Zum anderen werden antiinflammatorische Gene aktiviert, die z. B. für die Translation des Proteins Lipocortin-1 verantwortlich sind. Dieses Protein hemmt die Aktivität des Enzyms Phospholipase A₂, das Membranphospholide zu Arachidonsäure umwandelt, welche die Vorstufe für diverse proinflammatorische Eicosanoide darstellt. Somit tragen Glukokortikoide dazu bei, dass weniger dieser entzündungsfördernden Stoffe synthetisiert werden (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Beim Menschen sind Glukokortikoide ein etablierter Bestandteil der Therapie der AD. Generell werden zuerst topische Präparate angewandt. Falls diese keine zufriedenstellende Wirkung erzielen, wird auf die systemische Therapie ausgewichen

(OLIVRY & SOUSA, 2001b). Topische Glukokortikoide wirken auch beim Hund sehr gut, ihr Haupteinsatzgebiet sind lokalisierte Läsionen (NUTTALL et al., 2009; OLIVRY et al., 2010a). Ihre Nebenwirkungen scheinen ähnlich denen beim Menschen zu sein und äußern sich hauptsächlich in Hautatrophie (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

Zur Anwendung von oralen Glukokortikoiden beim Hund gibt es wenige kontrollierte Studien, sie wirken jedoch erfahrungsgemäß sehr gut gegen Juckreiz und die damit verbundenen Sekundärläsionen. Die bekannten Nebenwirkungen von über einen längeren Zeitraum verabreichten oder hochdosierten systemischen Glukokortikoiden sind ähnlich den beim spontanen Morbus Cushing auftretenden Symptomen. Diese sind u. a. Polyurie und Polydipsie, Muskelatrophie, Polyphagie, Alopezie, Calcinosis cutis und Demodikose (OLIVRY & MUELLER, 2003; OLIVRY et al., 2010a). Besonders beachtet werden muss das erhöhte Risiko für bakterielle Harnwegsinfektionen bei einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden (OLIVRY & SOUSA, 2001b).

1.2.4.3. Antihistaminika

Antihistaminika entfalten ihre Wirkung durch Blockade insbesondere der H1- und zu einem geringen Teil auch der H2-Rezeptoren. H1-Rezeptoren befinden sich hauptsächlich an Blutgefäßen und der glatten Muskulatur der Luftwege und des Verdauungstraktes sowie am Herzen und dem zentralen Nervensystem (ZNS). Sie werden durch Histamin aktiviert, was Juckreiz sowie Schmerz auslöst und zu einer vermehrten Permeabilität der Blutgefäße führt. Die H2-Rezeptoren sind in der Mukosa des Magens, am Herzen, ZNS und Uterus vorzufinden. Ihre Aktivierung durch Histamin führt zu einer gesteigerten Sekretion von Magensäure sowie ebenfalls zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität. Bei der AD ist vor allem der H1-Rezeptor-Antagonismus der Antihistaminika von Bedeutung, wodurch eine Minderung der vasoaktiven Wirkung sowie des beim Menschen histaminabhängigen Juckreizes angenommen wird. Außerdem wird vermutet, dass Antihistaminika hemmend auf die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren verschiedener Immunzellen wirken. Es wird angenommen, dass Antihistaminika beim Hund ihre Wirkung nach denselben Mechanismen wie beim Menschen entfalten (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Als Nebenwirkung kann eine Sedation auftreten, diese stellt möglicherweise auch einen Teil des therapeutischen Effekts dar, da so die Wahrnehmung des Juckreizes gemildert werden kann (HOARE et al., 2000).

Beim Menschen haben Antihistaminika teilweise gute Erfolge bei der Juckreizreduktion gezeigt und können somit ein sinnvoller Therapiebaustein sein. Jedoch ist die in Studien erfasste Wirksamkeit zu gering, um sie generell bei AD empfehlen zu können (HOARE et al., 2000).

Beim Hund konnte ebenfalls keine ausreichende Wirkung der Antihistaminika bei der CAD in der Gesamtheit der Studien festgestellt werden. Ein möglicher Grund dafür kann sein, dass die ideale Dosierung spezifisch für den Hund nicht ermittelt wurde und oft nur die Vorgaben für den Menschen übernommen wurden (OLIVRY et al., 2010b). Außerdem ist beim Hund unklar, ob von Mastzellen freigesetztes Histamin überhaupt eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der CAD spielt, was auch die schlechte Effizienz erklären könnte. Oftmals müssen mehrere Antihistaminika bei einem Patienten getestet werden, bis ein wirksames gefunden wird (DEBOER & GRIFFIN, 2001). Bei akuten Schüben der AD sind Antihistaminika wenig hilfreich, da die Histaminrezeptoren schon von Histamin besetzt sind, welches in der Sofortreaktion ausgeschüttet wird und die Antihistaminika diese somit nicht schnell genug besetzen können (OLIVRY et al., 2010a). In einer kürzlich veröffentlichten Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde allerdings eine signifikante, wenn auch nicht vollständige Besserung der atopischen Symptomatik bei Hunden durch Dimetinden und eine Kombination aus Hydroxyzin und Chlorpheniramin nachgewiesen (EICHENSEER et al., 2013).

1.2.4.4. Sonstige Therapiemöglichkeiten

Die Haut der von CAD betroffenen Hunde ist häufig mit Mikroorganismen wie Staphylokokken und Malassezien kolonisiert und oft sind oberflächliche oder tiefe Hautinfektionen vorhanden, was die klinischen Symptome der AD verschlimmern kann. Somit ist immer eine zielgerichtete lokale oder systemische antimikrobielle Therapie induziert, sobald Infektionserreger nachgewiesen werden und klinische Anzeichen einer Infektion vorhanden sind (OLIVRY & SOUSA, 2001a). Eine Shampootherapie kann einerseits dazu beitragen, Mikroorganismen und Umweltallergene von der Hautoberfläche zu entfernen. Zum anderen übt regelmäßiges Shampooieren eine beruhigende Wirkung auf die Haut aus und verbessert die Hauthydratation. Die Art des verwendeten Shampoos ist wohl von untergeordneter Bedeutung (OLIVRY et al., 2010a).

Eine weitere lokale Therapieform ist Tacrolimus, ein Makrolid-Lakton, welches vom Pilz *Streptomyces tsukubaensis* produziert wird. Es zeigt eine vergleichbare Aktivität und Wirkungsweise wie Cyclosporin, indem es auf Ebene der Gentranskription die T-Zell-Aktivität und die Produktion verschiedener proinflammatorischer Zytokine hemmt. Da Tacrolimus topisch aufgetragen und kaum absorbiert wird, ist das Risiko für systemische Nebenwirkungen gering (MARSELLA & OLIVRY, 2001). Beim Menschen lindert es die Symptome der AD (HOARE et al., 2000). Beim Hund wirkt es gut gegen lokalisierten Juckreiz (MARSELLA & OLIVRY, 2001), als Nebenwirkung kann eine lokale Hautirritation auftreten (OLIVRY et al., 2010b).

Misoprostol ist ein Analogon des Prostaglandins E₁, welches antiallergische Effekte aufweisen kann. Prostaglandin E₁ erhöht die Konzentration an zyklischem AMP, welches selektiv die Sekretion von Zytokinen der TH1-Zelllinie unterbindet. Außerdem hemmt Misoprostol selektiv u. a. die Lymphozytenproliferation (MARSELLA & OLIVRY, 2001). Misoprostol führte in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zu einer signifikanten, aber nicht vollständigen Besserung der CAD (OLIVRY et al., 2003).

Eine andere Therapiemöglichkeit ist Pentoxifyllin, ein Phosphodiesterasehemmer. Bei Menschen und Hunden, die an AD erkrankt sind, konnte eine erhöhte Aktivität des Enzyms Phosphodiesterase (PDE) nachgewiesen werden. In verschiedenen Immunzellen, u. a. Mastzellen und Eosinophilen, ist ein PDE-Isoenzym an der Aktivierung und der Mediatorenfreisetzung beteiligt. Diesen Effekten kann Pentoxifyllin teilweise entgegenwirken. Zusätzlich hemmt es die B- und T-Zell-Aktivierung und die Aktivität verschiedener Zytokine (MARSELLA & OLIVRY, 2001). Pentoxifyllin und Misoprostol gelten jedoch nicht als Medikamente erster Wahl zur Behandlung der CAD, da sie nur eine moderate Wirkung bei recht hohen Kosten und relativ starken Nebenwirkungen aufweisen (OLIVRY et al., 2010b).

Ein vergleichsweise neues Medikament zur Behandlung der CAD ist Oclacitinib, ein Januskinase (JAK)-1-Inhibitor. Die JAK-1-Enzyme spielen eine Schlüsselrolle bei der Weiterleitung von Signalen vieler proinflammatorischer und pruritogener Zytokine. Ausschlaggebend für die Juckreizreduktion durch Oclacitinib ist vermutlich die Hemmung der Funktion des Zytokins IL-31 (COSGROVE et al., 2013), welches eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Juckreiz spielt (GONZALES et al., 2013). Es wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Oclacitinib bei allergischen Hunden zu einer signifikanten Verbesserung des Juckreizes und der

Hautläsionen führt, vergleichbar der Wirkung von systemischen Glukokortikoiden und Cyclosporin. Von Vorteil ist der schnelle Wirkeintritt innerhalb von 24 Stunden. Als Nebenwirkungen sind gastrointestinale Störungen sowie ein leichter Abfall der Leukozytenzahl beschrieben. Dieser kann darauf zurückzuführen sein, dass zusätzlich zu den JAK-1-Enzymen in geringem Maße auch die Aktivität der JAK-2-Enzyme gehemmt wird, welche an der Hämatopoiese beteiligt sind (COSGROVE et al., 2013).

2. Cyclosporin

Cyclosporin (auch Cyclosporin A) wird ebenfalls zur symptomatischen Therapie der AD beim Menschen und beim Hund eingesetzt (HOARE et al., 2000; ARCHER et al., 2014). Es wurde erstmals zu Beginn der 1970er Jahre aus dem Schlauchpilz *Tolyphocladium inflatum* gewonnen (MARSELLA, 2005).

2.1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Cyclosporin ist ein lipophiles zyklisches Polypeptid-Makrolid in der Form eines Hendekagons, das aus elf Aminosäuren besteht (FREEMAN, 1991; STEFFAN et al., 2006; AMOR et al., 2010). Daraus ergibt sich ein relativ hohes Molekulargewicht von 1203 Da. Die Aminosäurenreste sind hauptsächlich unpolär und liegen entweder an Wasserstoff gebunden oder methyliert vor, woraus ein hydrophobes, lipophiles Molekül resultiert (CHOC, 1997). Die Strukturformel ist in Abbildung (Abb.). 1 dargestellt.

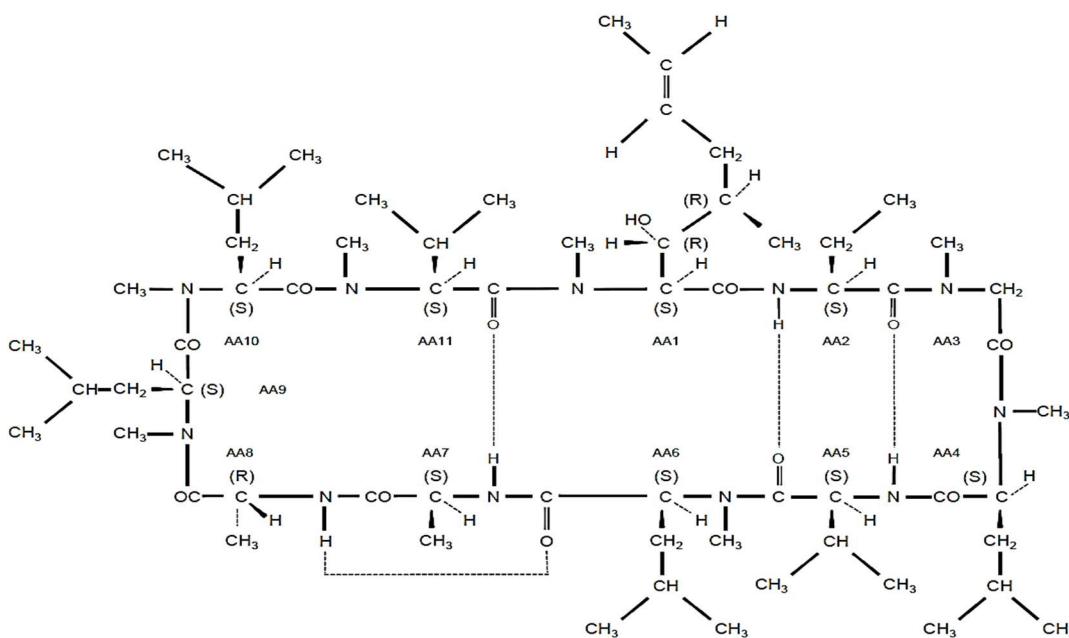


Abb. 1: Strukturformel von Cyclosporin (in Anlehnung an FREEMAN, 1991)

2.2. Wirkungsweise

Cyclosporin ist ein Calcineurin-Inhibitor und führt zu einer Immunsuppression durch Hemmung der T-Zell-Aktivierung (PALMEIRO, 2013). Das Cyclosporin-Molekül bindet in den T-Lymphozyten an das intrazelluläre Protein Cyclophilin-A, welches das am häufigsten vorkommende Cyclophilin in T-Lymphozyten ist (ARCHER et al., 2014). Der Cyclosporin-Cyclophilin-Komplex verbindet sich daraufhin mit dem Enzym Calcineurin, wodurch dessen Funktion inhibiert wird (LIU et al., 1991). Calcineurin hat normalerweise die Aufgabe, den inaktiven Nuklearfaktor NF-AT zu dephosphorylieren, wodurch dieser erst in den Zellkern gelangen kann und dort die Transkription für Gene verschiedener proinflammatorischer Zytokine (IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α) hochreguliert (GUAGUERE et al., 2004; TAYLOR et al., 2005; ARCHER et al., 2014). Der Wirkungsmechanismus ist in Abb. 2 veranschaulicht.

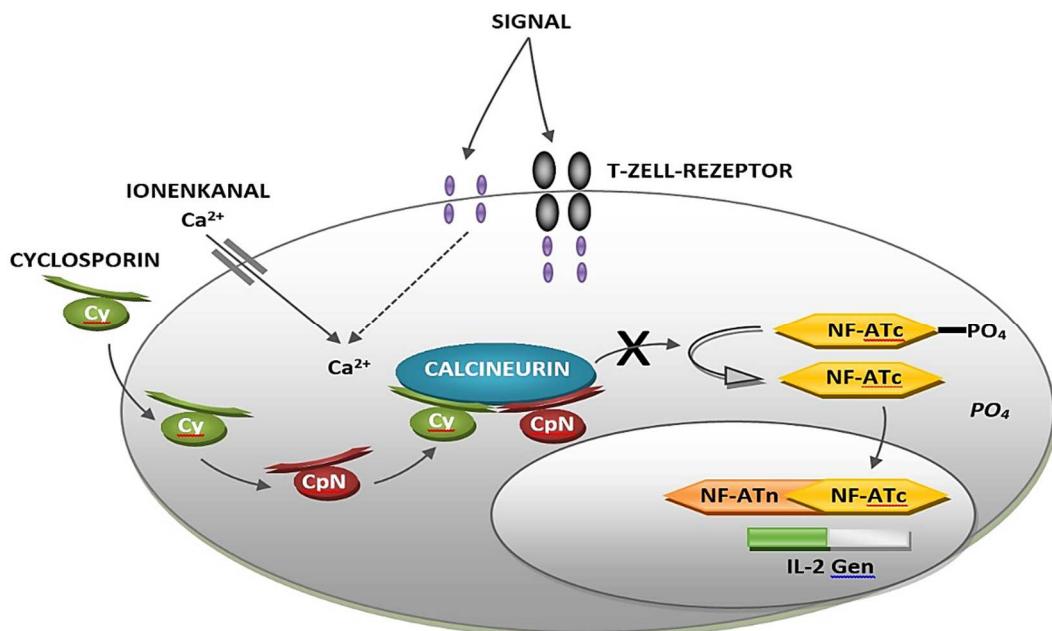


Abb. 2: Wirkungsmechanismus von Cyclosporin (in Anlehnung an ARCHER et al., 2014): Cyclosporin (Cy) bildet einen Komplex mit Cyclophilin A (CpN). Dieser Komplex bindet an Calcineurin, wodurch dieses daran gehindert wird, den Nuklearfaktor NF-ATc zu aktivieren. NF-ATc kann somit nicht in den Zellkern gelangen und dort seine Wirkung entfalten.

Durch die Hemmung der Aktivität von Calcineurin mittels des Cyclosporin-Cyclophilin-Komplexes wird somit die Produktion der genannten proinflammatorischen Zytokine vermindert (TAYLOR et al., 2005). Dabei wird die

Reduktion der Synthese von IL-2, einem wichtigen Aktivator und Wachstumsförderer von T-Zellen, als maßgeblich für die Immunsuppression angesehen (PALMEIRO, 2013). Durch die verringerte IL-2-Produktion wird folglich die Aktivierung und Proliferation von T-Zellen sowie deren Transkription verschiedener Zytokine unterdrückt. Dies führt zu einer verminderten Synthese von weiteren T-Zell-Zytokinen wie IL-5, IL-6, IL-8 und IL-13 und GM-CSF (KOVALIK et al., 2012a). Durch die herabgesetzte Zytokin-Expression gehen weiterhin die Proliferation und die Aktivität von verschiedenen an der allergischen Reaktion beteiligten Zelltypen zurück, u. a. die von B-Lymphozyten, epidermalen Langerhanszellen, Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten. *In vitro* konnte außerdem ein direkter hemmender Einfluss von Cyclosporin auf die Aktivität dieser Zellen nachgewiesen werden (MARSELLA & OLIVRY, 2001; KOVALIK et al., 2012a). Der Rückgang der von diversen Immunzellen ausgehenden Signale führt wiederum zu einer verminderten chemotaktischen Wirkung auf Leukozyten zur Stelle der Entzündung. Zusätzlich wurde eine Hemmung von IgE-Antikörpern durch Cyclosporin nachgewiesen (GUAGUERE et al., 2004). Die meisten dieser Erkenntnisse wurden aus Studien an Menschen und Nagern gewonnen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Cyclosporin sowohl die Funktionen von Zellen, die eine allergische Reaktion auslösen (Langerhanszellen und Lymphozyten) als auch die der Zellen, welche diese ausführen (Mastzellen und Eosinophile) hemmt. Daraus erklären sich seine potenteren antiallergischen Eigenschaften (MARSELLA & OLIVRY, 2001).

Beim Hund liegen vergleichsweise wenige Studien zur Wirkungsweise von Cyclosporin vor. *In vitro* konnte nachgewiesen werden, dass die Inkubation von aktivierten caninen T-Zellen mit Cyclosporin zu einer Suppression der Produktion von IL-2, IL-4 und IFN- γ führt (FELLMAN et al., 2011). Bei einer Studie an Hunden *in vivo* konnte gezeigt werden, dass die orale Verabreichung von hochdosiertem Cyclosporin (10mg/kg/24h) sowohl die Expression von IL-2 als auch die von IFN- γ signifikant reduziert, während die orale Gabe von niedrigdosiertem Cyclosporin (5 mg/kg/24h) nur in einer Verringerung der IFN- γ -Expression resultiert (ARCHER et al., 2011).

Im Vergleich zu anderen Spezies konnte beim Hund jedoch keine kurzfristige Hemmung der AK-Sekretion durch Cyclosporin nachgewiesen werden. Somit ist es möglich, dass Cyclosporin keinen Einfluss auf die Bildung von Impf-AK hat (GUAGUERE et al., 2004), Langzeitstudien liegen allerdings nicht vor.

2.3. Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Cyclosporin ist bei Hund und Mensch sehr ähnlich (GUAGUERE et al., 2004). Die einzelnen Parameter sind hauptsächlich abhängig von der Art der verabreichten Cyclosporin-Formulierung (CHOC, 1997).

2.3.1. Absorption

Das erste humanmedizinische orale Cyclosporin-Präparat auf dem Markt war Sandimmune®, (Sandoz-Pharma, Basel, Schweiz), eine Ölemulsion, welche sehr variabel absorbiert wird (TAYLOR et al., 2005). Daraufhin wurde die ultramikronisierte Cyclosporin-Formulierung Neoral® (Novartis Animal Health, Basel, Schweiz) entwickelt, die eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist (CHOC, 1997; GUAGUERE et al., 2004). Für Hunde ist ultramikronisiertes Cyclosporin, verpackt in weiche Gelatinekapseln, in den Stärken 10, 25, 50 und 100 mg (Atopica®, Novartis Animal Health Animal Health, Basel, Schweiz) erhältlich. Das Produkt ist für die Therapie der atopischen Dermatitis beim Hund zugelassen.

Nach oraler Gabe wird Cyclosporin hauptsächlich über das Dünndarmepithel durch passive Diffusion absorbiert (KOVALIK et al., 2012a; ARCHER et al., 2014). Die Absorption der ölbasierten Cyclosporin-Formulierung ist abhängig von der Motilität des Gastrointestinaltraktes und der Gallensekretion, da sie erst nach Emulgierung und Vorverdauung durch Pankreasenzyme erfolgen kann. Somit ist die Absorption dementsprechend variabel (CHOC, 1997; GUAGUERE et al., 2004; ARCHER et al., 2014). Demgegenüber ist das ultramikronisierte Cyclosporin weniger auf diese Faktoren angewiesen, da es direkt bei Kontakt mit der Magen-Darm-Flüssigkeit eine homogene Mikroemulsion (ME) bildet. Es weist somit den Vorteil einer kontinuierlichen Absorption auf (KOVALIK et al., 2012a). Beim Hund beträgt die orale Bioverfügbarkeit der ME-Formulierung ca. 35 %, die der ölbasierten Formulierung dagegen nur 20 – 25 % (GUAGUERE et al., 2004). Zu der insgesamt relativ geringen Bioverfügbarkeit trägt die Aktivität der P-Glykoproteine bei, da diese als Effluxpumpen arbeiten und die Substanz aktiv ins Darmlumen zurücktransportieren (PALMEIRO, 2013).

Bei der Verabreichung von oralem ME-Cyclosporin an Hunde gleichzeitig mit Futter wurden eine reduzierte Bioverfügbarkeit und eine reduzierte maximale Blutkonzentration des Cyclosporins im Vergleich zur Verabreichung ohne Futter festgestellt (STEFFAN et al., 2004). Eine Studie an atopischen Hunden konnte

jedoch keinen Unterschied in der klinischen Wirkung bei Gabe mit oder ohne Futter feststellen (THELEN et al., 2006).

2.3.2. Distribution

Cyclosporin besitzt eine hohe Affinität zu Erythrozyten und Plasma-Lipoproteinen; ca. 50 % des Cyclosporins im Organismus sind intrazellulär in den Erythrozyten lokalisiert. Zudem weist es ein hohes Verteilungsvolumen auf, da es vom Blutkreislauf ausgehend zu einer weiteren Verteilung und Anreicherung hauptsächlich in der Haut, der Leber, den Nieren und dem Fettgewebe kommt (ARCHER et al., 2014). Die Konzentration von Cyclosporin in der Haut ist bei Mensch und Hund ca. zehnmal so hoch wie im Blut (KOVALIK et al., 2012a). Beim Hund ist die Maximalkonzentration im Blut ca. ein bis zwei Stunden nach oraler Verabreichung zu erwarten, danach kommt es zu einem schnellen Abfall der Konzentration, woraus eine relativ kurze Eliminationshalbwertszeit von durchschnittlich 8,6 Stunden resultiert (ARCHER et al., 2014).

2.3.3. Metabolismus

Die Stoffwechselwege von Cyclosporin bei Mensch und Hund gleichen sich weitgehend (STEFFAN et al., 2004). Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt, weitere Orte sind der Dünndarm und die Nieren. Der hepatische Stoffwechsel verläuft rasch; 70 – 100 % des Cyclosporins sind innerhalb von 30 Minuten metabolisiert. Im Dünndarm verläuft die Metabolisierung variabler und langsamer (ARCHER et al., 2014). In der Leber und im Darm wird Cyclosporin größtenteils durch das Cytochrom-P450-abhängige Mono-Oxygenase-System mittels Hydroxylierung und N-Demethylierung an diversen Aminosäureresten zu ca. 25 Metaboliten abgebaut (VENKATARAMANAN et al., 1988; GUAGUERE et al., 2004; STEFFAN et al., 2004). Diese besitzen keine nennenswerte pharmakologische Aktivität. Sie werden beim Hund v. a. über die Galle und nur zu einem geringen Teil über die Nieren eliminiert (GUAGUERE et al., 2004; KOVALIK et al., 2012a; ARCHER et al., 2014). Weniger als 1 % des oral aufgenommenen Cyclosporins wird beim Hund unverändert über Galle und Urin ausgeschieden (VENKATARAMANAN et al., 1988).

2.4. Anwendungsbereiche

Cyclosporin wird seit 1977 erfolgreich in der humanen Transplantationsmedizin aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung eingesetzt, um ein Abstoßen des Transplantats zu verhindern (CALNE et al., 1998; MARSELLA & OLIVRY, 2001; TAYLOR et al., 2005). Cyclosporin wirkt zudem effektiv bei der Behandlung der Psoriasis, der rheumatoïden Arthritis und der AD des Menschen (HOARE et al., 2000; AMOR et al., 2010). Jedoch ist eine Langzeittherapie bei der humanen AD aufgrund der Nebenwirkungen, hauptsächlich der Nephro- und Hepatotoxizität, nicht zu empfehlen (HOARE et al., 2000). Cyclosporin ist beim Hund zusätzlich zur oralen Formulierung auch als 0,2%-ige Augensalbe (Optimmune®, Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) zur topischen Behandlung der chronischen idiopathischen *Keratoconjunctivitis sicca* und der chronischen superfiziellen Keratitis des Hundes zugelassen (ARCHER et al., 2014). Aufgrund der guten Erfolge bei der Therapie von caninen Perianalfisteln wird Cyclosporin bei diesem Krankheitsbild als Therapie der Wahl angesehen (MATHEWS et al., 1997; PATRICELLI et al., 2002; HARDIE et al., 2005). In Einzelfällen konnten dermatologische autoimmune Krankheitsbilder, wie z. B. kutaner vesikulärer Lupus erythematosus oder Sebadenitis erfolgreich mit Cyclosporin therapiert werden (LINEK et al., 2005; FONT et al., 2006). Außerdem wird es in Kombination mit anderen immunsuppressiven Medikamenten bei Autoimmunerkrankungen wie der immunmedierten hämolytischen Anämie oder Polyarthritiden eingesetzt (GRUNDY & BARTON, 2001; CLEMENTS et al., 2004; OMARRA et al., 2011). Organtransplantationen wie im humanmedizinischen Bereich werden bei Tieren selten durchgeführt, auch dort findet Cyclosporin jedoch Anwendung (GREGORY et al., 1992).

2.4.1. Anwendung bei caniner atopischer Dermatitis

Cyclosporin zeigt nachweislich eine hohe Effektivität bei der Reduktion von Hautläsionen und Juckreiz bei atopischen Hunden in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht einmal täglich (STEFFAN et al., 2004). Aufgrund des langsamen Wirkungseintrittes kann eine deutliche Verbesserung erst nach einer Therapiedauer von vier bis sechs Wochen erwartet werden (OLIVRY et al., 2010a). Die Hautläsionen der atopischen Hunde haben sich nach dieser Zeit durchschnittlich um ca. die Hälfte gebessert und der Juckreiz ist laut Besitzerangaben um 27 - 34 % vermindert. Ein bis zwei Drittel der therapierten Hunde zeigen zu diesem Zeitpunkt eine Verbesserung ihrer Symptome um mindestens die Hälfte (STEFFAN et al., 2006).

Wenn sich das klinische Bild der CAD nach einer vierwöchigen Induktionsphase deutlich verbessert hat, kann eine Dosisreduktion vorgenommen werden. Zu diesem Zeitpunkt ist es bei 40 – 50 % der Patienten möglich, die anfangs tägliche Dosis nur noch jeden zweiten Tag zu verabreichen, ohne dass sich die Symptome wieder verschlechtern (STEFFAN et al., 2006). Eine weitere Reduktion kann zu Beginn ca. alle vier Wochen auf der Basis von Juckreiz und Hautläsionen je nach Ansprechen der Hunde vorgenommen werden (STEFFAN et al., 2005). Ein Drittel bis die Hälfte der Hunde benötigen nach vier Monaten Therapie nur noch die Hälfte der Anfangsdosis, ein Fünftel bis ein Viertel der Hunde bedürfen nur noch eines Viertels der ursprünglichen Dosis für eine zufriedenstellende Kontrolle der Symptome der CAD. Während der Erhaltungstherapie tritt oft eine weitere Besserung der klinischen Symptome der CAD ein. Ein Plateau der Wirkung ist durchschnittlich nach zwei bis vier Monaten erreicht (STEFFAN et al., 2006).

Die Effektivität von Cyclosporin bei der CAD entspricht der von Glukokortikoiden (OLIVRY et al., 2002b; STEFFAN et al., 2003). Steffan und Mitarbeiter verglichen im Jahr 2003 die Wirkung von Cyclosporin mit der von Methylprednisolon bei der CAD. Dabei wurde nachgewiesen, dass die prozentuale Verbesserung von Läsionen und Pruritus im Vergleich zur Ausgangslage bei beiden Wirkstoffen zu den Zeitpunkten bei Woche 4, 8, 12 und 16 keine signifikanten Unterschiede aufwies (STEFFAN et al., 2003). Bei beiden Gruppen verbesserten sich die Läsionen nach viermonatiger Therapie um ca. die Hälfte und der Juckreiz sank um ca. 35 %. Eine Studie in kleinerem Umfang, welche die Wirkung von Prednisolon und Cyclosporin bei atopischen Hunden beurteilte, zeigte ähnliche Ergebnisse. Die Reduktionen der Hautläsionen und des Juckreizes vom Ausgangswert waren bei beiden Gruppen nach sechs Wochen beinahe identisch (OLIVRY et al., 2002b). Die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen scheint bei beiden Medikamenten ebenfalls ähnlich zu sein (OLIVRY et al., 2002b; STEFFAN et al., 2003).

2.5. Monitoring der Cyclosporin-Therapie

Die Cyclosporin-Konzentration weist beim Menschen eine recht hohe Variabilität im Blut zwischen verschiedenen Individuen auf. Bei Patienten, die aufgrund einer Organtransplantation Cyclosporin erhalten, wird empfohlen, die Cyclosporin-Konzentration im Blut regelmäßig zu kontrollieren. Dies ist erforderlich, um die ideale Konzentration zu erreichen, die hoch genug ist, um ein Abstoßen des Transplantats zu verhindern, aber niedrig genug, um das Risiko einer Nierenschädigung zu mindern (OELLERICH et al., 1998).

Bei Hunden mit atopischer Dermatitis kann jedoch nach Cyclosporin-Verabreichung keine Korrelation zwischen der Konzentration im Blut und der klinischen Verbesserung nachgewiesen werden. Möglicherweise unterliegt die Cyclosporin-Konzentration täglichen Schwankungen oder es wird ein bestimmter Schwellenwert erreicht, bei dessen Überschreitung sich die klinische Wirksamkeit nicht mehr verändert. Da die Konzentration von Cyclosporin in der Haut die im Blut ca. um das Zehnfache übersteigt, ist es auch möglich, dass das in der Haut angereicherte Cyclosporin für die Wirksamkeit verantwortlich ist, indem dort ansässige Immunzellen direkt beeinträchtigt werden (STEFFAN et al., 2004).

Diese fehlende Korrelation der Cyclosporin-Konzentration im Blut und der klinischen Wirksamkeit in Verbindung mit der relativ großen Sicherheitsspanne beim Hund führt dazu, dass ein routinemäßiges Monitoring der Blutkonzentration bei dieser Spezies nicht notwendig erscheint. Es wird in den Fällen empfohlen, in denen das Ansprechen auf die Therapie mangelhaft ist oder ein Verdacht auf eine Überdosierung bzw. Toxizität vorliegt (PALMEIRO, 2013).

2.6. Nebenwirkungen

Beim Menschen sind Nephrotoxizität (die akute Form tritt bei ca. 10 % der Patienten auf) und Hypertension (bei ca. 15 % der Patienten) gefürchtete Nebenwirkungen einer Cyclosporintherapie (GUAGUERE et al., 2004; HIJNEN et al., 2007). Cyclosporin kann dabei sowohl akute als auch chronische Nierenfunktionsstörungen hervorrufen (FRADIN et al., 1990). Cyclosporin führt zu einer vermehrten Freisetzung von Endothelin und Thromboxan und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Daraus folgt eine Vasokonstriktion der Arteriolen in der Niere, wodurch es zu einem reduzierten Blutfluss durch die Niere und einer verringerten glomerulären Filtrationsrate kommt. Die akute Toxizität äußert sich in den ersten Wochen der Therapie durch einen Anstieg der Konzentration des Serumkreatinin oder durch einen Rückgang der Kreatinin-Clearance. Diese frühen Auswirkungen sind stark dosisabhängig und normalerweise reversibel. Bei einer länger andauernden Cyclosporin-Therapie können Läsionen im Nierenparenchym und den proximalen Tubuli entstehen und in einer chronischen, irreversiblen Nierenschädigung resultieren (FRADIN et al., 1990; GUAGUERE et al., 2004).

Systemischer Bluthochdruck kann zusätzlich noch durch eine cyclosporinabhängige verstärkte Aktivität des Sympathikus und einen erhöhten intrazellulären Calciumgehalt entstehen, was beides zu einer vermehrten Vasokonstriktion beiträgt (GUAGUERE et al., 2004). Die geschilderten Nebenwirkungen auf Nieren und Blutdruck sind beim Hund normalerweise nicht zu beobachten (GUAGUERE et al., 2004). Eine toxikologische Studie untersuchte den Einfluss der oralen Gabe einer sehr hohen Cyclosporin-Dosis (45 mg/kg/Tag) über den Zeitraum von einem Jahr bei Beagles und konnte weder klinisch noch in der anschließenden histologischen Untersuchung Hinweise auf Nephrotoxizität feststellen (RYFFEL et al., 1983).

Eine mögliche Erklärung für die geringere Anfälligkeit des Hundes für cyclosporinbedingte Nierenschädigungen ist die stärkere Aktivität der P-Glykoproteine: Diese sind an der Ausscheidung von intrazellulärem Cyclosporin aus den Tubuluszellen beteiligt. Beim Menschen nimmt zudem die Anzahl der Calbindin-D-Proteine während der Therapie ab, wodurch sich Calciumionen in den Zellen anreichern und diese schädigen können. Beim Hund hingegen bleiben sie voll funktionsfähig. Auch Bluthochdruck ist beim Hund selbst bei hohen Dosierungen nicht als Nebenwirkung bekannt. Beim Menschen wird oft auch von einem hepatotoxischen Effekt von Cyclosporin berichtet, welcher beim Hund ebenfalls nicht aufzutreten scheint (RYFFEL et al., 1983; GUAGUERE et al., 2004).

Die häufigsten Nebenwirkungen beim Hund betreffen den Magen-Darm-Trakt. Dabei tritt Erbrechen bei ca. 25 % der behandelten Hunde auf, Durchfall bei ca. 15 %. Diese Effekte sind meist auf den ersten Behandlungsmonat beschränkt, nur leicht ausgeprägt und von kurzer Dauer. Ein Absetzen des Cyclosporins ist normalerweise nicht erforderlich (KOVALIK et al., 2012a).

Als weitere Nebenwirkungen sind Gingivahyperplasie und Hypertrichose bekannt. Diese werden beim Menschen in ca. 2 % der Fälle beobachtet, beim Hund scheinen sie ähnlich selten zu sein (GUAGUERE et al., 2004). Beim Hund sind zudem u. a. papillomatige Hautläsionen (meist ohne Nachweis von Papillomaviren), Hyperkeratose der Fußballen, Anorexie, starker Pruritus, Urtikaria, Angioödem und neurologische Störungen wie z. B. Krampfanfälle beschrieben (GUAGUERE et al., 2004; STEFFAN et al., 2006; KOVALIK et al., 2012a). Bei der Gabe von Cyclosporin in der für die Behandlung der CAD empfohlenen Dosierung ist das Risiko für Hunde gering, bakterielle Sekundärinfektionen zu entwickeln (KOVALIK et al., 2012a). Bei einer Langzeittherapie wird jedoch empfohlen, regelmäßig eine

Urinkultur anzulegen, da das Risiko für Harnwegsinfektionen erhöht ist (PETERSON et al., 2012).

Im Blutbild können eine leicht vermehrte Erythrozytenanzahl sowie ein geringgradig erhöhter Hämatokritwert bei einer Cyclosporin-Therapie in der für die CAD empfohlenen Dosierung auftreten (STEFFAN et al., 2005). Die Leukozytenzahl und die einzelnen Fraktionen zeigen jedoch kein beständiges Muster an Veränderungen (RADOWICZ & POWER, 2005; STEFFAN et al., 2005). Im Serumprofil können leichte Abweichungen vorkommen, normalerweise bleiben aber alle Parameter innerhalb des Referenzbereiches (OLIVRY et al., 2002a; LINEK et al., 2005; RADOWICZ & POWER, 2005; STEFFAN et al., 2005). Eine Studie zeigte, dass es zu signifikanten Erhöhungen der Konzentrationen des basalen Serum-Fruktosamins und der Glukose nach einem Glukose-Stimulationstest kommen kann (KOVALIK et al., 2012a). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass das Langerhans-Inselgewebe eine geringere Insulinproduktion nach Cyclosporin-Gabe aufwies, auch wenn die Hunde dabei normoglykämisch blieben (PALMEIRO, 2013). Die Entstehung eines *Diabetes mellitus* unter Therapie ist jedoch sehr selten (KOVALIK et al., 2012a). Zur Sicherheit empfehlen Kovalik und Mitarbeiter bei einer Dauertherapie regelmäßige Blutbild- und Serum-Untersuchungen (KOVALIK et al., 2012a).

Beim Menschen wird von einem ca. um das Zweifache erhöhten Risiko der Entstehung einer malignen Neoplasie während einer hochdosierten Cyclosporin-Therapie im Rahmen einer Organtransplantation ausgegangen (COCKBURN & KRUPP, 1989). Dieses Risiko scheint jedoch bei allen Arten hochdosierter immunsuppressiver Therapie vergleichbar zu sein und nicht bei niedrigen Cyclosporindosierungen aufzutreten (COCKBURN & KRUPP, 1989; VAN DEN BORNE et al., 1998). Auch beim Hund scheint das Risiko gering zu sein (RADOWICZ & POWER, 2005). Da dies allerdings nicht abschließend untersucht ist, wird empfohlen, Cyclosporin nicht bei Hunden einzusetzen, die bereits eine maligne Neoplasie hatten. Weitere Kontraindikationen sind vermutete virale, fungale und protozoale Infektionen. Es sollte außerdem bei Hunden, die jünger sind als sechs Monate oder ein Körpergewicht von weniger als 2 kg aufweisen sowie bei säugenden und tragenden Tieren nicht angewandt werden (KOVALIK et al., 2012a; ARCHER et al., 2014). Besondere Vorsicht ist bei Vorliegen von *Diabetes mellitus* und Niereninsuffizienz geboten (KOVALIK et al., 2012a).

Insgesamt kann gesagt werden, dass Cyclosporin in der für die CAD empfohlenen Dosierung einen akzeptablen Sicherheitsrahmen aufweist, da auch nach einer längeren Gabe beim Hund keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten sind (RADOWICZ & POWER, 2005). Die auftretenden Nebenwirkungen sind überdies größtenteils nach Ende der Therapie reversibel (STEFFAN et al., 2006).

2.7. Ansätze zur Dosisreduktion von Cyclosporin

Wechselwirkungen zwischen Cyclosporin und anderen Medikamenten, welche gemeinsame Stoffwechselwege aufweisen, die die Cytochrom-P450-Enzyme und/oder die Konkurrenz um P-Glykoproteine betreffen, sind häufig (PALMEIRO, 2013). Medikamente, die das Cytochrom-P450-System hemmen, erhöhen die Cyclosporin-Konzentration im Blut, da die hepatische Eliminierung von Cyclosporin vermindert wird. Umgekehrt erniedrigen Medikamente, welche die Aktivität dieses Systems induzieren, die Konzentration von Cyclosporin.

Die Verabreichung von antifungalalen Azolen, v. a. Ketoconazol, während der Cyclosporin-Therapie beim Hund führt dazu, dass die Cyclosporindosis um bis zu 75 % gesenkt werden kann (ARCHER et al., 2014). Dies wird hauptsächlich aufgrund der dadurch erreichten Kostensparnis durchgeführt (PALMEIRO, 2013). Die Azole reduzieren die Clearance des Cyclosporins, was zu einer höheren Cyclosporin-Blutkonzentration führt (GUAGUERE et al., 2004). Ketoconazol hemmt die Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme und der P-Glykoproteine, wodurch weniger Cyclosporin abgebaut und weniger ins Darmlumen transportiert wird. Die daraus resultierende Erhöhung der Cyclosporin-Blutkonzentration ist ungefähr proportional zur Ketoconazol-Dosierung im Bereich von 2 – 12 mg/kg, variiert jedoch individuell (GUAGUERE et al., 2004). Ebenso ist der Grad der Senkung der Cyclosporin-Dosis variabel und nicht vorhersehbar. Die Risiken und Kosten dieser zusätzlichen Therapie müssen gut abgewogen werden (STEFFAN et al., 2006). Annähernd 15 % der Hunde, die mit Ketoconazol therapiert werden, zeigen Nebenwirkungen, die meist gastrointestinaler Natur sind. Erhalten die Hunde gleichzeitig Cyclosporin, ist dieser Prozentsatz erhöht. Das Auftreten einer wie beim Menschen beschriebenen idiosynkratischen Hepatitis, welche tödlich enden kann, ist nicht ausgeschlossen. Deshalb wird ein Monitoring der Leberenzyme während der Gabe empfohlen, wodurch der kostensparende Effekt oftmals nicht mehr vorhanden ist (MAYER et al., 2008).

Die Einnahme von Grapefruitsaft während einer Cyclosporin-Therapie erhöht beim Menschen die Blutkonzentration von Cyclosporin um 45 – 62 %. Vermutlich sind hierfür die enthaltenen Furanocumarine verantwortlich, welche die Cytochrom-P450-Enzyme im Darm hemmen. Beim Hund ist die Verabreichung angesichts von Akzeptanzproblemen schwierig, außerdem lässt sich aufgrund der benötigten Menge keine Kostenersparnis erreichen (PALMEIRO, 2013).

Cimetidin, ein H2-Rezeptor-Antihistaminikum, hemmt ebenfalls die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen und dient als Substrat für P-Glykoproteine. Beim Hund kann es die Aufnahme von oralem Cyclosporin verlangsamen, ohne jedoch einen Effekt auf die Pharmakokinetik auszuüben. Somit bringt die Verabreichung keine Vorteile (ARCHER et al., 2014).

3. Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind eine weitere Möglichkeit zur symptomatischen Therapie der atopischen Dermatitis. Sie werden beim Menschen seit 1987 gezielt in diesem Bereich eingesetzt (BJORNEBOE et al., 1987).

3.1. Nomenklatur

Fettsäuren (FS) bestehen aus einer meist unverzweigten Kohlenwasserstoffkette, die eine Carboxygruppe an einem Ende sowie fakultativ eine oder mehrere Doppelbindungen aufweist. Anhand der Anzahl der C-Atome kann man zwischen kurzkettigen FS mit 1 - 7 C-Atomen, mittelkettigen FS mit 8 - 12 C-Atomen und langkettigen FS mit mehr als 12 C-Atomen unterscheiden (BERG et al., 2007).

Die meisten in der Natur vorkommenden Fettsäuren weisen zwischen 14 und 24 Kohlenstoffatomen auf. Aufgrund der Vorgänge bei der Biosynthese liegen hauptsächlich Fettsäuren mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen vor. Je nach Anzahl der Doppelbindungen werden gesättigte Fettsäuren ohne Doppelbindung, einfach ungesättigte mit einer Doppelbindung sowie mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) mit mindestens zwei Doppelbindungen unterschieden (BERG et al., 2007).

Laut Systematik bildet sich die Bezeichnung einer Fettsäure aus dem Namen des zugrundeliegenden Kohlenwasserstoffes und dem Zusatz „säure“. Beispielsweise wird die vom Kohlenwasserstoff Eicosan abgeleitete gesättigte C₂₀-Fettsäure als Eicosansäure bezeichnet. Beim Vorliegen einer Doppelbindung spricht man hier von

Eicosensäure, bei zwei Doppelbindungen von Eicosadiensäuren, bei drei von Eicosatriensäure usw. Die Position der Doppelbindung wird bei der Deltanomenklatur vom Carboxyende der Fettsäure her und bei der Omeganomenklatur vom Ende der Methylgruppe angegeben. Letztere ist die häufiger verwendete Systematik und die Bezeichnungen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren gehen auf sie zurück. Dabei bezeichnet Omega-3 die Position der ersten Doppelbindung am dritten Kohlenstoffatom vom Methylenende der Fettsäure ausgehend. Die Doppelbindungen liegen größtenteils in *cis*-Konfiguration vor. Die Struktur der Fettsäuren bestimmt ihr Verhalten und das der Lipide, welche aus ihr entstehen (ZIBOH & MILLER, 1990; BERG et al., 2007).

3.2. Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Die am häufigsten im Organismus von Säugetieren vorkommenden ungesättigten Fettsäuren lassen sich den drei Hauptfamilien der Omega-3-, Omega-6- und Omega-9-Fettsäuren zuordnen (auch n-3-, n-6- und n-9-Fettsäuren) (ZIBOH & MILLER, 1990). In Tabelle 1 sind die wichtigsten Vertreter der n-3- und n-6-Fettsäuren aufgeführt.

Tabelle 1: Bedeutende Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren

Bezeichnung	Abkürzung	C-Atome	Doppelbindungen	Strukturformel
α-Linolensäure	ALA	18	3	18:3n-3
Eicosapentaensäure	EPA	20	5	20:5n-3
Docosahexaensäure	DHA	22	6	22:6n-3

Omega-6-Fettsäuren

Bezeichnung	Abkürzung	C-Atome	Doppelbindungen	Strukturformel
Linolsäure	LA	18	2	18:2n-6
γ -Linolensäure	GLA	18	3	18:3n-6
Dihomo- γ -Linolensäure	DGLA	20	3	20:3n-6
Arachidon-säure	AA	20	4	20:4n-6

Bei der Strukturformel bezeichnet die Ziffer vor dem Doppelpunkt die Anzahl der Kohlenstoffatome der Fettsäure, die Ziffer nach dem Doppelpunkt gibt die Anzahl an Doppelbindungen an. Die Angabe n-3 oder n-6 kennzeichnet die Position der ersten Doppelbindung, vom Ende der Methylgruppe der Fettsäure aus gezählt.

3.3. Biosynthese und Konversion

Tierische Organismen können nur gesättigte oder einfach ungesättigte Fettsäuren, aber keine mehrfach ungesättigten Fettsäuren *de novo* synthetisieren (BERG et al., 2007). Sie sind dazu in der Lage, Doppelbindungen zwischen dem neunten C-Atom (C-9) und der Carboxygruppe der Fettsäure mittels Desaturasen einzubauen, allerdings nicht darüber hinaus (ZIBOH & CHAPKIN, 1988). Die Position der ersten Doppelbindung vom Methylenende der Fettsäure aus gesehen kann demnach nicht verändert werden (ZOLLNER & TATO, 1992). Die Bildung von einfach gesättigten Fettsäuren, wie z. B. der Ölsäure, ist folglich möglich, im Gegensatz dazu müssen die mehrfach gesättigten Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen werden. Diese beiden Klassen von Fettsäuren sind beim Säugetier auch nicht interkonvertibel, sodass sowohl Omega-3- als auch Omega-6-Fettsäuren zugeführt werden müssen (ZIBOH & MILLER, 1990). Jedoch können aus den kürzerkettigen ungesättigten Ausgangsprodukten Linolsäure (LA) und α -Linolensäure (ALA) durch Konversion *in vivo* die entsprechenden längerkettigen Derivate der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren hergestellt werden. Die synthetisierten Derivate sind somit nur als bedingt essentiell anzusehen (TAUGBOL et al., 1998), werden aber in der Regel ebenfalls als essentielle Fettsäuren bezeichnet.

Der Metabolismus der PUFA findet in den meisten Geweben bei Säugetieren als Wechsel von Delta-6-Desaturation, Elongation und Delta-5-Desaturation im endoplasmatischen Retikulum und den Peroxisomen statt (ZIBOH & CHAPKIN, 1988; BERG et al., 2007). Ausgangssubstanz für die Erzeugung weiterer n-3-FS ist ALA, für die n-6-FS ist es LA. Dieselben Enzyme katalysieren die entsprechenden Schritte der n-3-, n-6- und n-9-FS-Stoffwechselwege. Dabei kommt es zu einer kompetitiven Wechselwirkung: Das Vorhandensein von n-3-Fettsäuren hemmt die Biokonversion der n-6-Fettsäuren, umgekehrt hemmen die n-6-Fettsäuren ebenfalls den Stoffwechselweg der n-3-Fettsäuren, jedoch weniger stark. Beide, n-3- und n-6-Fettsäuren, unterdrücken die Bildung der nichtessentiellen n-9-Fettsäuren (ZIBOH & CHAPKIN, 1988).

Die Konversion der n-6-Fettsäuren beginnt mit der Delta-6-Desaturation von LA (18:2:n-6), wodurch eine weitere Doppelbildung eingebaut wird und folglich γ -Linolensäure (GLA; 18:3n-6) entsteht. GLA wird durch die Elongase zu Dihomo- γ -Linolensäure (DGLA; 20:3n-6) um zwei C-Atome verlängert. DGLA kann nun durch die Delta-5-Desaturase zu AA (20:4n-6) umgewandelt werden.

Die Konversion der n-3-Fettsäuren beginnt mit der α -Linolensäure, aus welcher über mehrere Zwischenschritte Eicosapentaensäure (EPA), Docosapentaensäure (DPA) und Docosahexaensäure (DHA) gebildet werden. Die einzelnen Reaktionsschritte werden von denselben Enzymen katalysiert wie bei der Konversion der n-6-Fettsäuren, so dass beide Fettsäuren-Familien um dasselbe Enzymsystem konkurrieren. Dabei weist die n-3-Fettsäure ALA die höchste Affinität zum Enzym Delta-6-Desaturase auf. Wird vermehrt LA aufgenommen, so entsteht größtenteils Arachidonsäure (AA), bei einem überwiegenden Vorliegen von ALA hingegen wird mehr EPA gebildet und weniger AA. Somit kann durch ein erhöhtes Verhältnis der Konzentration von ALA zu LA die Produktion proinflammatorischer Metaboliten der Arachidonsäure reduziert werden (TAUGBOL et al., 1998). Die Konversion der Fettsäuren ist in Abb. 3 dargestellt. Die Elongase-Enzyme sind sowohl zu einer Verlängerung als auch einer Verkürzung der Kohlenstoffkette in der Lage (BERG et al., 2007). Die Elongationen laufen schneller ab als die Desaturationen, so dass letztere als geschwindigkeitsbestimmend gelten (ZIBOH & CHAPKIN, 1988).

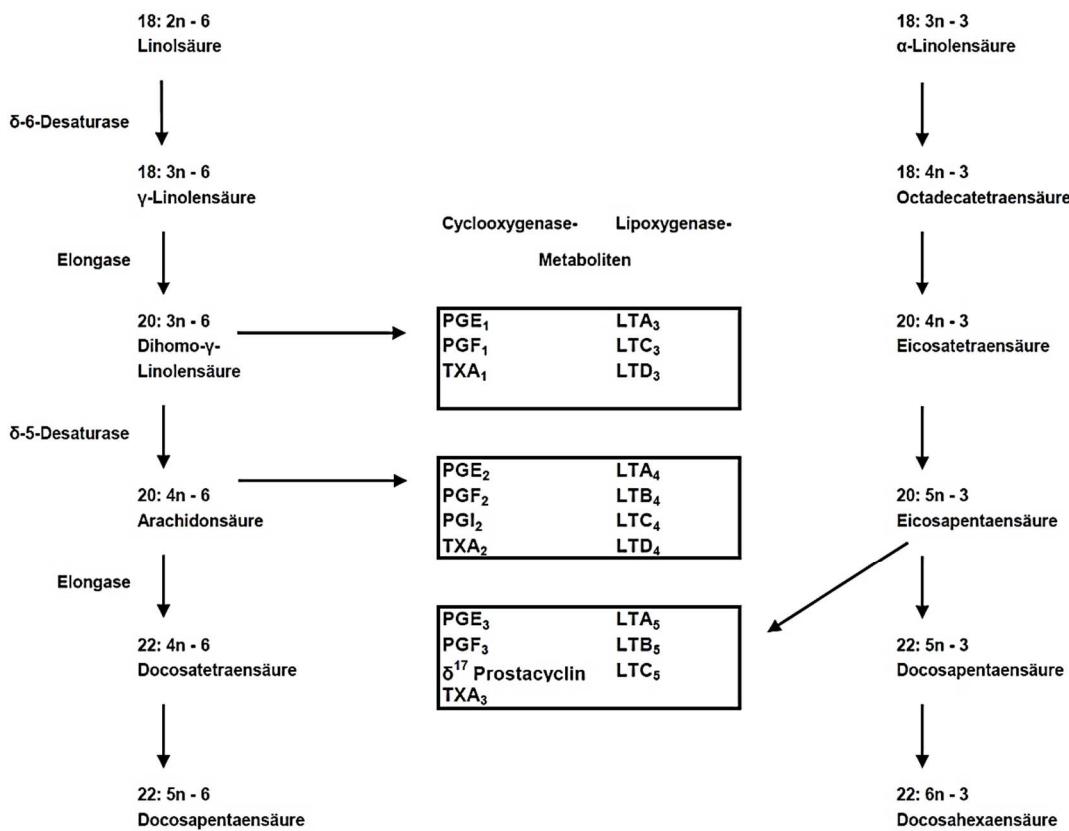


Abb. 3: Konversion der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren und Bildung von Eicosanoiden

(in Anlehnung an WRIGHT, 1991)

3.4. Vorkommen

Pflanzen sind im Gegensatz zu Tieren in der Lage, mehrfach ungesättigte Fettsäuren herzustellen. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren mit einem Gerüst aus 18 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Linolsäure (LA), α -Linolensäure und γ -Linolensäure, werden von vielen Pflanzen gebildet, so dass sie über Pflanzenöle mit der Nahrung aufgenommen werden können. Die längerketigen Vertreter der Fettsäuren können entweder nach oraler Aufnahme der kürzeren Vorläufer mit 18 C-Atomen aus diesen vom tierischen Organismus selbst synthetisiert werden oder direkt über tierische oder marine Gewebe (z. B. Plankton) zugeführt werden (ZIBOH & CHAPKIN, 1988; ZIBOH & MILLER, 1990).

Die vorherrschende PUFA in pflanzlichen Ölen und damit auch in der menschlichen Nahrung ist die Linolsäure. Hohe Gehalte an LA sind z. B. in Sonnenblumen-, Mais- und Distelöl vorzufinden (WRIGHT, 1991; ZOLLNER & TATO, 1992). Andere n-6-Fettsäuren wie z. B. GLA und AA machen weniger als 2 % der gesamten über die Nahrung aufgenommenen Fettsäuren aus. Die n-3-Fettsäure ALA ist vor allem in grünem Blattgemüse zu finden sowie in Soja-, Leinsamen- und Rapsöl, wobei diese

Öle ca. 10 – 60 % an ALA enthalten. Nachtkerzenöl und Borretschöl enthalten neben LA auch viel GLA (WRIGHT & BURTON, 1982; ZIBOH & MILLER, 1990).

Die Omega-3-Fettsäuren EPA (20:5n-3) und DHA (22:6n-3) werden in großen Mengen von Phytoplankton synthetisiert und anschließend über die Nahrungskette in Fetten und Ölen von Zooplankton, Fisch und marinen Säugetieren angereichert (ZOLLNER & TATO, 1992; KAINZ et al., 2006). Diese Fettsäuren tragen dazu bei, dass die Zellmembranen dieser Lebewesen auch in kaltem Wasser geschmeidig bleiben (SASSEN et al., 1994). Fettreiche Fische enthalten mehr EPA und DHA als magere Fische und Salzwasserfische deutlich mehr als Süßwasserfische (ZOLLNER & TATO, 1992). Die Omega-6-Fettsäure AA (20:4n-6) wird v. a. über die Ingestion von Leber, Gehirn und Fleisch aufgenommen (ZIBOH & MILLER, 1990).

Es herrscht Unklarheit darüber, welches Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der Nahrung ideal ist. Vor der neolithischen Revolution, welche sich vor ca. 10 000 Jahren abspielte und den Übergang des Menschen von der wildbeuterischen Lebensweise zur Sesshaftigkeit, dem Ackerbau und der Viehzucht kennzeichnet, betrug das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren in der menschlichen Nahrung vermutlich ungefähr 1:1. Die heutige Ernährungsweise der westlichen Welt weist hingegen ein Omega-6-/Omega-3-Fettsäurenverhältnis von ca. 15:1 – 16,7:1 auf, ist also arm an Omega-3- und reich an Omega-6-Fettsäuren. Dies geht vor allem zurück auf den vermehrten Konsum von kultivierten Pflanzen, v. a. Getreide, und dem Fleisch domestizierter Nutztiere, welche generell mehr Omega-6- als Omega-3-Fettsäuren enthalten. Es wird vermutet, dass ein hoher Gehalt der Nahrung an Omega-6-Fettsäuren verschiedene Krankheiten (z. B kardiovaskuläre, inflammatorische, neoplastische) fördert, wogegen Omega-3-Fettsäuren schützende Effekte aufweisen. Simopoulos empfiehlt ein Omega-6-/Omega-3-Fettsäuren-Verhältnis von 1 – 2:1 für den Menschen (SIMOPOULOS, 2002).

3.5. Allgemeines zur Rolle der Fettsäuren im Körper

Da Säugetiere weder Linol- noch α -Linolensäure selbst produzieren können, werden diese als essentielle Fettsäuren bezeichnet. Ein essentieller Stoff ist so definiert, dass er vom Organismus benötigt wird, aber nicht selbst hergestellt werden kann und demzufolge über die Nahrung zugeführt werden muss (BERG et al., 2007).

Fettsäuren spielen im Organismus u. a. eine wichtige Rolle als Energiespeicher (BERG et al., 2007). Abhängig von der Stoffwechselsituation werden sie entweder

gespeichert, hauptsächlich als Triacylglycerine im Zytoplasma der Adipozyten, oder zur Energiegewinnung über die β -Oxidation abgebaut (HILTUNEN et al., 1993; BERG et al., 2007). Bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren verläuft die Oxidation schneller als bei gesättigten oder einfach ungesättigten. Der Großteil der Fettsäuren im Körper macht in gebundener Form als Glyko- und Phospholipide sowie Cholesterin einen wichtigen Bestandteil von Membranen aus; nur ein geringer Anteil liegt als freie Fettsäuren vor (BERG et al., 2007).

Ein genauer Wert für den Bedarf an PUFA ist schwierig aufzustellen. Schätzungen gehen davon aus, dass mindestens 2 - 3 % der gesamten täglichen Kalorienaufnahme des Menschen aus LA bestehen sollten (ZOLLNER & TATO, 1992). Für Omega-3-Fettsäuren wird beim Menschen von einem Bedarf von 0,54 % des täglichen Kalorienbedarfs an ALA sowie von 0,2 % an EPA und/oder DHA ausgegangen (HOLMAN et al., 1982; ZOLLNER & TATO, 1992).

Burr und Burr zeigten erstmals im Jahre 1929, dass Ratten bestimmte Mangelsymptome entwickeln, wenn sie eine komplett fettfreie Diät konsumieren (BURR & BURR, 1973). 1930 konnte nachgewiesen werden, dass diese Symptome durch orale Gabe von LA reversibel sind und diese somit als essentielle Fettsäure anzusehen ist (BURR & BURR, 1930). Ein Mangel an PUFA kann bei Ratten zu folgenden klinischen Anzeichen führen: Verringerte Wachstumsraten, schuppige Haut, Dermatitis, Haarverlust, erhöhter transepidermaler Wasserverlust, Wundheilungsstörungen, Schwanznekrose, Fettleber, Nierenschädigung, Reproduktionsstörungen und Störungen der Integrität der Zellmembranen (BURR & BURR, 1973; ZIBOH & CHAPKIN, 1988; HORROBIN, 1989). Hunde zeigen sehr ähnliche Symptome bei einem solchen Mangel (HORROBIN, 1989). Spezifische Symptome eines Omega-3-Fettsäurenmangels können zusätzlich auch Störungen der neurologischen Entwicklung sein, da diese Fettsäuren einen wichtigen Bestandteil der Myelinscheiden des Nervensystems darstellen (BJERVE et al., 1989; ABU-OUF & JAN, 2014). Bei jungen Ratten wurde eine schlechtere Lernleistung bei einer ALA-defizienten Diät beobachtet (LAMPTEY & WALKER, 1976). Auch die Photorezeptoren der Retina bestehen zu einem Großteil aus Omega-3-Fettsäuren; es konnte nachgewiesen werden, dass eine Supplementierung mit DHA bei Kindern sich positiv auf deren Sehfähigkeit auswirkt (ABU-OUF & JAN, 2014).

3.6. Fettsäuren und die epidermale Lipidbarriere

Das *Stratum corneum*, die oberste Schicht der Epidermis, besteht aus abgestorbenen, verhornten Korneozyten. Diese sind durch eine Interzellulärsubstanz miteinander verbunden, welche sich zu ca. 50 % aus Ceramiden, zu 25 % aus Cholesterol und zu 10 – 20 % aus langkettigen freien Fettsäuren zusammensetzt und als Lipiddoppelschicht angeordnet ist (ZIBOH & CHAPKIN, 1988; SUGARMAN, 2008). Die Lipide werden von den größtenteils im *Stratum granulosum* ansässigen Lamellarkörperchen durch Exozytose in den Extrazellulärraum abgegeben und dort enzymatisch u. a. zu Ceramiden umgewandelt (FEINGOLD, 2007). Die lamellenförmig angeordneten Lipide des *Stratum corneum* bilden die Hautbarriere, welche einen Schutz gegen schädliche äußerliche Einflüsse darstellt und das Austrocknen des Körpers verhindert, wodurch der Übergang des Lebens vom Wasser auf das Land erst möglich wurde (WERTZ, 2000; FEINGOLD, 2007). Den größten Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Ceramide im *Stratum corneum* bei Säugetieren stellt die Linolsäure mit ca. 55 % dar (ABRAHAM et al., 1985; ZIBOH & MILLER, 1990; WRIGHT, 1991; FEINGOLD, 2007). Es wird angenommen, dass das Vorhandensein von LA ausschlaggebend für die physiologische Bildung der Granula und die Anordnung in funktionsfähigen Lamellen ist (WRIGHT, 1991). Wie bereits in Abschnitt 1.2.1.3. bei der Pathogenese der CAD beschrieben, enthält das *Stratum corneum* von Hunden mit CAD weniger Lipide als bei gesunden Hunden und die Lipidlamellen sind größtenteils desorganisiert angeordnet (INMAN et al., 2001; PIEKUTOWSKA et al., 2008).

Bei Tieren, die einen Mangel an PUFA aufweisen, kann die Haut nicht mehr als effektive Wasserbarriere wirken. Die Linolsäure in den Ceramiden wird in diesem Fall durch Ölsäure ersetzt, was zu einem deutlichen Wasserverlust über die Haut führt (ZIBOH & MILLER, 1990). An der Haut zeigt sich ein solcher Mangel durch Schuppenbildung, welche nur durch Gabe mehrfach ungesättigter Omega-6-FS, insbesondere von LA, reversibel ist (BURR & BURR, 1930; ZIBOH & MILLER, 1990; WRIGHT, 1991). Eine Supplementierung mit LA kann zu einer signifikanten Reduktion des TEWL bei Hunden führen, da LA vermutlich bei erhöhter oraler Zufuhr vermehrt in epidermale interzelluläre Lipide eingebaut wird und die Barrierefunktion verstärkt (MARSH et al., 2000).

3.7. Fettsäuren und Zellmembranen

Alle Zellen und Zellorganellen werden von biologischen Membranen umschlossen. Diese bestehen hauptsächlich aus Lipidkomponenten, welche für die Bildung der Permeabilitätsbarriere verantwortlich sind, sowie einem darin eingelagerten Transportsystem aus Proteinbestandteilen. Zu den Membranlipiden zählen die Phospholipide, Sphingolipide und Cholesterin. Die Phospho- und Sphingolipide sind so angeordnet, dass ihr hydrophober Anteil nach innen und ihr hydrophiler Anteil nach außen weist. Durch diese Lipiddoppelschicht wird eine effektive Barriere nach außen geschaffen, in welche Proteine und Cholesterin eingebettet sind (BERG et al., 2007). Mehrfach ungesättigte FS bilden einen wichtigen Teil der verschiedenen Lipide und sind verantwortlich für deren hydrophobe Eigenschaften, welche unabdingbar für die Membranbildung sind. Außerdem erhalten sie die Viskosität der Membranen aufrecht und stellen somit auch die Funktion der eingebetteten Proteine sicher (ZIBOH & CHAPKIN, 1988). Besonders die mit der Nahrung aufgenommenen langkettigen n-3-Fettsäuren, v. a. EPA und DHA, werden kaum zur Energiegewinnung herangezogen, sondern hauptsächlich in Membranlipide eingebaut (SARDESAI, 1992). Je ungesättigter und länger die Fettsäuren sind, desto tiefer liegt ihr Schmelzpunkt und desto fluider sind die Membranen, in denen sie sich befinden (STUBBS & SMITH, 1984; WRIGHT, 1991; SARDESAI, 1992). Es konnte gezeigt werden, dass die Inkubation von Lymphozyten mit PUFA zu einer signifikanten Zunahme der Membranfluidität führt (CALDER et al., 1994). Die Fettsäuren fördern über ihre Wirkung auf die Membranfluidität auch die Funktionalität membrangebundener Enzyme (z. B. Adenylylcyclase, Na⁺/K⁺-ATPase) sowie die Aktivität von Rezeptoren und beeinflussen zelluläre Funktionen wie die Permeabilität der Membran und die Signalweiterleitung (SARDESAI, 1992).

3.8. Fettsäuren und das Immunsystem

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wirken auf verschiedene Weisen immunmodulatorisch, indem sie einerseits die Zytokinsekretion beeinflussen und andererseits die zelluläre Aktivierung hemmen können. Über Fischöl diätetisch zugeführte EPA kann beim Menschen vermehrt in mononukleäre Zell-Phospholipide eingebaut werden und die Synthese der Zytokine TNF- α , IL-1 α und IL-1 β signifikant hemmen (ENDRES et al., 1989; CAUGHEY et al., 1996). Flachsöl, welches ALA enthält, die vom Organismus zu EPA umgewandelt wird, senkt die Zytokinproduktion ebenfalls, jedoch in geringerem Ausmaß (CAUGHEY et al., 1996). Außerdem konnte

nachgewiesen werden, dass die Verabreichung von Fischöl an Nagetiere und Menschen die Produktion von IL-6, IL-2 und IFN- γ von Makrophagen und Monozyten signifikant senkt (CALDER, 2001). Der Mechanismus der Omega-3-Fettsäuren zur Hemmung der Zytokinproduktion findet vermutlich auf Ebene der Gentranskription statt (NOVAK et al., 2003; ZHAO et al., 2004). Eine Gabe von Omega-6-Fettsäuren (Sonnenblumenöl) hat keinen Einfluss auf die Zytokinproduktion (CAUGHEY et al., 1996; NOVAK et al., 2003).

Die Hemmung der zellulären Aktivierung lässt sich an verschiedenen Immunzellen demonstrieren: Die Inkubation von peripheren Blut-Monozyten von Hunden mit PUFA und einem Extrakt aus *Dermatophagoides farinae* führte zu einer signifikanten Reduktion der Proliferations-Indexes der Monozyten (STEHLE et al., 2010). Auch die zytokininduzierte Oberflächenexpression des MHC-II-Komplexes auf Monozyten lässt sich durch Gabe von n-3-Fettsäuren reduzieren (CALDER, 2001).

Die orale Aufnahme von PUFA (besonders EPA und DHA) hat auch Auswirkungen auf die Lymphozytenpopulation, da sie die Proliferation und Aktivierung von T-Lymphozyten bei Tieren und Menschen reduzieren kann (KELLEY et al., 1999; CALDER, 2001). Ebenso kann die orale Aufnahme von EPA oder DHA beim Menschen oder die Inkubation von humanen Neutrophilen mit diesen FS zu einer Verringerung der Aktivität der Neutrophilen führen (CALDER, 2001).

Des Weiteren kann durch Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren die Art der Fettsäuren in den Phospholipiden der Zellmembranen verändert werden. Da diese in die Signalübertragung eingebunden sind, kann somit die Weiterleitung von Signalen innerhalb von Zellen des Immunsystems beeinflusst werden. Es wurde auch nachgewiesen, dass eine Diät, die reich an Omega-3-Fettsäuren ist, die Synthese von Serum-IgE senken und die Produktion von IgG und IgA bei Ratten erhöhen kann (OLIVRY et al., 2001a). Durch die geschilderten antientzündlichen Effekte sowie die verringerte Produktion von IgE-Antikörpern erscheinen antiallergische Effekte einer PUFA-Therapie möglich.

3.9. Eicosanoide

Eicosanoide sind eine Gruppe von chemischen Botenstoffen, die ihre Wirkung innerhalb des Immunsystems entfalten. Sie werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit einem Gerüst von 20 C-Atomen gebildet, insbesondere aus DGLA, AA und EPA (TAUGBOL et al., 1998; CALDER, 2001). Ihre Entstehung ist in Abb. 3 in

Abschnitt 3.3 dargestellt. Zu den Eicosanoiden gehören die folgenden Gruppen: Prostaglandine, Prostazykline, Thromboxane, Leukotriene, Lipoxine und Fettsäurenhydroxide. Sie sind sehr kurzlebig und wirken direkt dort im Gewebe, wo sie entstehen (GIL, 2002). Die jeweilige Fettsäure, aus der sie abgeleitet sind, wird mittels Phospholipasen (v. a. Phospholipase A₂) aus den Phospholipiden der Zellmembran freigesetzt. Bei Menschen mit atopischer Dermatitis ist vermutlich die Aktivität der Phospholipase A₂ erhöht (SCHAFFER & KRAGBALLE, 1991).

Da die meisten Zellmembranen deutlich mehr AA als DGLA oder EPA enthalten, stellt AA den wichtigsten Ausgangsstoff für die Eicosanoid-Synthese dar (CALDER, 2001). Aus AA entstehen durch Aktivität der Cyclooxygenase (COX)-Enzyme die Prostaglandin-2er-Serie sowie Thromboxan A₂. Es gibt mind. 16 verschiedene Prostaglandine (PG) der Prostaglandin-2er-Serie. Sie werden zellspezifisch produziert, z. B. bilden Makrophagen hauptsächlich PGE₂ und PGF₂, während Mastzellen überwiegend PGD₂ produzieren. Durch das Enzym 5-Lipoxygenase (5-LOX) entstehen aus AA die Fettsäurenhydroxide und die Leukotrien-4er-Serie. 5-LOX ist in Mastzellen, Monozyten, Makrophagen und Granulozyten zu finden (CALDER, 2001).

PGE₂, das hauptsächliche COX-Produkt der Monozyten und Makrophagen aus AA, reguliert die Aktivität von Makrophagen und Lymphozyten und übt verschiedene proinflammatorische Effekte auf den Körper aus. Es kann Fieber und Erytheme hervorrufen, eine erhöhte vaskuläre Permeabilität und Vasodilatation verursachen sowie vorhandene Schmerzen und Ödeme verstärken. Außerdem fördert es durch die vermehrte Produktion von IgE durch B-Lymphozyten und die Hemmung von TH1-Zytokinen wie TNF- α , IL-2 und IFN- γ einen proallergenen, TH2-gerichteten Zustand (CALDER & MILES, 2000; CALDER, 2001).

Teilweise können aus AA auch antiinflammatorische Mediatoren entstehen (CALDER, 2001). Allgemein kann jedoch gesagt werden, dass das Vorhandensein von aus AA entstandenen Mediatoren in großen Mengen allergische und entzündliche Krankheitsbilder begünstigt (SIMOPOULOS, 2002).

Die orale Verabreichung von Fischöl, welches reich an den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA ist, führt dazu, dass weniger AA und mehr EPA und DHA in die Membranphospholipide von Immunzellen eingebaut werden. Zudem hemmen langketige n-3-Fettsäuren die Freisetzung von AA aus den Membranphospholipiden, möglicherweise durch Hemmung der Phospholipasen. Da im Fischöl enthaltene EPA

mit AA um die Enzyme COX und 5-LOX konkurriert, steht den Immunzellen weniger AA zur Verfügung, aus welcher sie die davon abgeleiteten Eicosanoide bilden können (WRIGHT, 1991). Durch Aktivität des Enzyms 15-LOX entsteht aus EPA 15-HEPE, welches antiinflammatorisch wirkt. Die weiteren von EPA abgeleiteten Eicosanoide PG₃ und LTB₅ wirken weniger potent und somit weniger entzündungsfördernd als die von AA abgeleiteten (WRIGHT, 1991; OLIVRY et al., 2001a). Beispielsweise wirkt das aus AA mithilfe der 5-LOX entstandene LTB₄ zehnfach potenter als das von EPA abgeleitete LTB₅ in seiner Funktion als chemischer Lockstoff für Neutrophile. LTB₄ hat noch weitere proinflammatorische Wirkungen, indem es die Gefäßpermeabilität erhöht, die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies fördert und die Aktivität natürlicher Killerzellen verstärkt. Produkte der LT-4er-Serie verstärken zudem die Produktion der Zytokine TNF- α , IL1, IL-6, IL-2 und IFN- γ (CALDER, 2001). In der Haut von Menschen mit atopischer Dermatitis kann eine erhöhte Konzentration an LTB₄ im Gegensatz zu gesunden Kontrollen festgestellt werden (RUZICKA et al., 1986). Diäten mit einem n-6/n-3-Verhältnis von 5:1 und 10:1 können im Vergleich zu Diäten mit höheren Verhältnissen bei gesunden Hunden zu signifikant verringerten Konzentrationen von proinflammatorisch wirkendem LTB₄ und erhöhten Konzentrationen von LTB₅ in der Haut und in den Neutrophilen führen (VAUGHN et al., 1994). Die Rolle von LTB₄ bei Hunden mit CAD ist jedoch unklar. Im Gegensatz zum Menschen zeigen therapeutisch eingesetzte LT-Inhibitoren bei Hunden keine zufriedenstellende Wirkung (SENTER et al., 2002) und werden deshalb auch nicht für die Therapie der CAD empfohlen (OLIVRY & MUELLER, 2003).

Die n-6-Fettsäure DGLA kann mit AA ebenfalls als Substrat für die Enzyme LOX und COX konkurrieren (WRIGHT, 1991; CALDER, 2001). Der Organismus kann DGLA mittels des Enzyms Elongase durch aus Pflanzenölen aufgenommene GLA selbst bilden und vermehrt in die Phospholipide inkorporieren (ZIBOH & CHAPKIN, 1988). Somit entstehen bei Vorhandensein von DGLA anstelle der proinflammatorischen Produkte aus AA die antiinflammatorisch wirkenden Metaboliten PGE₁ und 15-HETE. PGE₁ hemmt eine weitere Freisetzung von AA aus den Zellmembranen und 15-HETE blockiert die Produktion von LTB₄ (OLIVRY et al., 2001a). Da die unterschiedlichen Eicosanoide denselben Rezeptor auf den Zielzellen benutzen, werden bei Vorhandensein von EPA oder DGLA somit die aus AA entstandenen Eicosanoide in ihrer Wirkung antagonisiert. Die verstärkte

antiinflammatorische und verminderte proinflammatorische Wirkung der von EPA und DGLA abgeleiteten Eicosanoide kann vermutlich Entzündungssymptome der Haut lindern (CALDER, 2001).

3.10. Fettsäuren als Therapie

Fettsäuren werden in der Human- und Tiermedizin bei verschiedenen Krankheitsbildern eingesetzt. Dazu gehören u. a. Autoimmunerkrankungen und Atopie (BJORNEBOE et al., 1987; SASSEN et al., 1994; MUELLER et al., 2004).

3.10.1. Therapeutischer Einsatz beim Menschen

Beim Menschen konnte eine orale Supplementierung mit EPA-reichem Fischöl bei atopischen Patienten in einigen Untersuchungen die Schwere der Symptome lindern (BJORNEBOE et al., 1987; OLIVRY et al., 2001a). Es gibt jedoch auch Studien, die keine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo feststellten (SOYLAND et al., 1994).

Untersuchungen beim Menschen ergaben, dass bei Atopikern die Konzentration von LA im Serum erhöht, aber die des Delta-6-Desaturase-Metaboliten GLA erniedrigt ist. Möglicherweise liegt bei Betroffenen ein Mangel an diesem Enzym vor. Dies könnte auch den geringen therapeutischen Effekt von LA erklären, da deren Konversion zu GLA eingeschränkt ist. Die Verabreichung von Nachtkerzenöl, welches einen recht hohen Anteil an GLA enthält, zeigt in manchen Studien eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome der AD (HORROBIN, 1989). Eine Metaanalyse von neun verschiedenen Studien über die Wirksamkeit von oral verabreichtem Nachtkerzenöl, welches reich an GLA ist, zeigte jedoch widersprüchliche Ergebnisse: Die Auswertung der Studien mit parallelem Studiendesign ergaben eine deutliche Verbesserung der Symptome der AD. Die Auswertung der Studien mit Cross-over-Design führte im Gegensatz dazu zu keinem solchen einheitlichen Ergebnis, so dass keine eindeutige Aussage über den Nutzen einer Supplementierung mit Nachtkerzenöl getroffen werden kann (MORSE et al., 1989). Ein Vergleich aller randomisierten und kontrollierten Studien über die Anwendung von PUFA bei der humanen AD kam zu dem Schluss, dass die Datenlage unzureichend ist, um Nachtkerzenöl für die Therapie der atopischen Dermatitis beim Menschen zu empfehlen (HOARE et al., 2000).

PUFA werden in der Humanmedizin auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen eingesetzt. Bei autoimmunen Krankheiten, hauptsächlich bei rheumatoider Arthritis,

konnten durch Verabreichung von Fischöl positive Effekte wie eine verminderte Krankheitsintensität und ein geringerer Bedarf an antiinflammatorischen Medikamenten in manchen Studien festgestellt werden. Bei solchen chronischen inflammatorischen Erkrankungen liegen oft eine dysregulierte TH1-Typ-Antwort sowie eine übersteigerte Produktion von AA-abgeleiteten Eicosanoiden vor. Fischöl kann diese Effekte möglicherweise verringern (CALDER, 2001). Bei allergischem Asthma gibt es unterschiedliche Ergebnisse über die Wirksamkeit von Fischöl, möglicherweise sprechen verschiedene Individuen unterschiedlich an (BROUGHTON et al., 1997).

Bei Psoriasis-Patienten ist der Metabolismus von AA verändert und die Konzentration von proinflammatorischen Eicosanoiden wie LTB₄ und 12-HETE erhöht. Die Gabe von Fischöl an Betroffene führte in einigen Studien zu einer milden bis mittleren Besserung der Läsionen, wobei ein gutes klinisches Ansprechen mit einem erhöhten Verhältnis von EPA zu DHA in der Epidermis verbunden ist (ZIBOH & MILLER, 1990). Weitere Studien wiesen teilweise positive Effekte von PUFA bei koronarer Herzkrankheit (ZOLLNER & TATO, 1992), ulzerativer Colitis (CAUGHEY et al., 1996) sowie Atherosklerosis (SASSEN et al., 1994) nach. Das ideale n6-/n-3-Verhältnis ist abhängig von der zu behandelnden Krankheit sowie deren Schweregrad und ist noch immer nicht ausreichend erforscht (SIMOPOULOS, 2002).

3.10.2. Therapeutischer Einsatz beim Hund

Bei gesunden Hunden kann die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln, welche EPA und GLA enthalten, die Qualität des Fells verbessern, dessen Glanz verstärken und die Schuppenbildung reduzieren (HORROBIN, 1989; OLIVRY et al., 2001a).

Die Rolle eines eventuellen Mangels an Delta-6-Desaturase bei der Pathogenese der AD des Hundes im Vergleich zum Menschen ist unklar. In einer Studie von Saevik und Mitarbeitern 2002 konnte kein Unterschied der FS-Spiegel im Serum zwischen gesunden und atopischen Hunden im Hinblick auf eine verringerte Aktivität der Delta-6-Desaturase festgestellt werden (SAEVIK et al., 2002).

Beim Hund zeigten sich sowohl Omega-6-FS (GLA) (SCARFF & LLOYD, 1992) als auch Omega-3-FS wie EPA und DHA (MUELLER et al., 2004) und Kombinationen aus beiden (BOND & LLOYD, 1992; SCOTT et al., 1992) sowie Diäten mit festem Omega-6-Omega-3-FS-Verhältnis (SCOTT et al., 1997) und

topische Präparate (BLASKOVIC et al., 2014) als effektiv bei der Therapie der CAD. Verschiedene, zum Teil unkontrollierte Studien zur oralen Gabe von PUFA bei atopischen Hunden, führten zu um 17 – 57 % verringerten Läsionsscores (HARVEY, 1999; MUELLER et al., 2004). In einer Studie von Scott und Mitarbeitern (1997) mit einem n-6-/n-3-Verhältnis im Bereich von 5-10:1, welches von Vaughn und Mitarbeitern 1994 als optimales entzündungshemmendes Verhältnis bestimmt wurde, zeigten 43 – 45 % der atopischen Hunde ein gutes bis exzellentes Ansprechen auf diese Therapie oder eine Verbesserung des Pruritus um mindestens 50 % (VAUGHN et al., 1994; SCOTT et al., 1997). Es muss jedoch bedacht werden, dass die Studie von Vaughn und Mitarbeitern zur Bestimmung des optimalen Verhältnisses mit gesunden Hunden durchgeführt wurde, die Aussagekraft für die CAD ist somit fragwürdig. Ein Konsens über die optimale PUFA-Dosis, das richtige n-6-/n-3-Verhältnis und die erforderliche Anwendungsdauer für atopische Hunde besteht nicht, was die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien erschwert. Mueller und Mitarbeiter konnten in einer Studie (2004) keine Korrelation zwischen der absoluten Aufnahme an n-3- oder n-6-FS oder dem n-6-/n-3-Verhältnis und den klinischen Symptomen feststellen (MUELLER et al., 2004). Die meisten Studien gehen davon aus, dass PUFA ihre maximale Wirkung erst nach vier bis zwölf Wochen Anwendungsdauer erreichen (HARVEY, 1999; SAEVIK et al., 2004). Es wird postuliert, dass bei ca. 20 % der Hunde mit allergischem Juckreiz die Gabe von PUFA ohne zusätzliche Therapie zur Kontrolle der Symptomatik ausreichend ist. Nebenwirkungen sind selten und äußern sich meist nur in reversiblem Durchfall; vereinzelt wurde vom Auftreten einer Pankreatitis berichtet (SCOTT, 2001). Somit können PUFA generell zur unterstützenden Therapie der chronischen CAD eingesetzt werden

3.10.3. Medikamentensparende Effekte

Die Mehrzahl der atopischen Hunde, bei welchen PUFA alleine unzureichend wirken, kann oft von synergistischen Effekten von PUFA mit anderen Medikamenten wie z. B. Antihistaminika und Glukokortikoiden profitieren. So wurde in einer Studie der Bedarf an Antihistaminika bei der CAD durch orale PUFA gesenkt (PARADIS et al., 1991; PATERSON, 1995). Die Studie von Paradis und Mitarbeitern muss aber kritisch gesehen werden, da sie mit dem Antihistaminikum Clemastin durchgeführt wurde, bei welchem sich später zeigte, dass es beim Hund nur eine Bioverfügbarkeit von 3 % nach oraler Aufnahme besitzt und deshalb wohl keine ausreichende Wirkung

erzielt (HANSSON et al., 2004). Weitere Studien konnten nachweisen, dass durch eine Supplementierung mit PUFA die Prednisolon-Dosis von atopischen Hunden gesenkt werden kann, die für eine Kontrolle der Symptome erforderlich ist. Die erste dieser Studien wurde 1994 von Bond und Lloyd durchgeführt. Dabei konnte mit einer zwölfwöchigen Gabe eines oralen Präparates, welches GLA und EPA enthält, bei ca. 72 % (8/11) der atopischen Hunden deren Prednisolon-Dosis reduziert werden (BOND & LLOYD, 1994). Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie von Saevik und Mitarbeitern aus dem Jahr 2004 an 60 Hunden mit CAD konnte ebenfalls belegen, dass die orale Verabreichung eines gemischten n-3-/n-6-Fettsäuren-Präparates zu einer Reduktion der erforderlichen Prednisolon-Dosis führt (SAEVIK et al., 2004).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Hunde

Es wurden insgesamt 36 Hunde mit atopischer Dermatitis aus privater Haltung in die Studie eingeschlossen. Die teilnehmenden Hunde gehörten zum Patientenstamm der teilnehmenden Kliniken. Diese waren die Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die Tierärztlichen Spezialisten Hamburg, die Tierärztliche Gemeinschaftspraxis Dr. David, Dr. Krützfeldt in Frankenthal, die Klinik für Kleintiere der Justus-Liebig-Universität Gießen, die Überweisungspraxis Dr. E. Bensignor in Paris, Frankreich, die Tierärztliche Fachklinik für Kleintiere Haas und Link in Germering, die Tierdermatologie Dres. B. und K. Wildermuth in Wiesbaden, die Interne Medizin Kleintiere aus der Universitätsklinik für Kleintiere und Pferde der Veterinärmedizinischen Universität in Wien, Österreich und die Ennetseeklinik für Kleintiere in Hünenberg, Schweiz. Alle teilnehmenden Hunde waren im Haus oder in der Wohnung gehaltene Familienhunde. Von den 36 eingeschlossenen Hunden beendeten 34 Hunde die Studie; zwei Hunde schieden vorzeitig aus. Teilnehmende Kliniken erhielten für jeden Patienten ausgearbeitete und vorgedruckte Studienformulare sowie die erforderlichen Medikamente zugeschickt.

1.2. Angewandte Medikamente

Alle an der Studie teilnehmenden Hunde befanden sich unter stabiler Cyclosporintherapie. Abgesehen von zwei Hunden wurden alle mit dem zur Behandlung der chronischen atopischen Dermatitis bei Hunden zugelassenen Cyclosporinpräparat Atopica® Weichkapseln (Novartis Animal Health, Basel, Schweiz) verschiedener Wirkstärken (25, 50, 100 mg) je nach Körpergewicht behandelt (siehe Tabellen 3 und 4). Zwei Hunde erhielten aufgrund von Schwierigkeiten bei der Verabreichung der Kapseln die für die chronische allergische Dermatitis der Katze zugelassene orale Atopica® Lösung, sodass in diesem Fall eine Umwidmung innerhalb der Tierart notwendig war. Die Dosierungsempfehlungen für Hunde bezogen auf mg/kg wurden in diesem Fall auf die Lösung umgerechnet.

Die vom Hersteller Novartis empfohlene Dosierung zu Beginn der Cyclosporintherapie beträgt ca. 5 mg/kg Körpergewicht täglich. Es muss jedoch beachtet werden, dass Atopica® meist nur am Anfang der Behandlung täglich verabreicht wird. Wenn sich nach einer Therapiedauer von mind. vier Wochen ein zufriedenstellender Rückgang der Symptome der CAD einstellt, kann die Cyclosporindosis je nach klinischer Besserung des Hundes schrittweise individuell reduziert werden, bis eine stabile Erhaltungsdosis erreicht wird (STEFFAN et al., 2005; STEFFAN et al., 2006). Dieses Vorgehen ist in Abschnitt 2.4.1. der vorliegenden Arbeit genauer erläutert. Durch diese individuelle Therapieanpassung erklären sich die zu Studienbeginn verschiedenen Cyclosporin-Ausgangsdosierungen der einzelnen Hunde, welche alle schon seit längerer Zeit unter stabil eingestellter Cyclosporintherapie standen.

Zusätzlich wurde den Hunden für die Dauer der Studie entweder ein orales Fisch- und Pflanzenölpräparat für Hunde (in Deutschland: Omega-3 Support®, WDT, Garbsen, Deutschland; in anderen Ländern: Omevio®, Novartis Animal Health, Basel, Schweiz) oder Paraffinöl (*Paraffinum perliquidum* für medizinische Zwecke) als Placebopräparat verabreicht und die Wirkungen beider Produkte verglichen. Diese Präparate werden im Folgenden auch als „Studienmedikamente“ bezeichnet. Paraffinöl wurde als Placebopräparat ausgewählt, da dieses Öl weder Omega-3- noch Omega-6-Fettsäuren enthält.

Die Inhaltsstoffe von Atopica® und die Dosierungsempfehlungen des Herstellers sowie die Inhaltsstoffe von Omega-3 Support® sind in den Tabellen 2 – 4 aufgeführt. Die Dosierungsempfehlung des Herstellers WDT für das Fettsäurenpräparat Omega-3 Support® zur therapiebegleitenden Nahrungsergänzung beträgt 3 ml pro 10 kg Körpergewicht des Hundes, zur Gabe über das Futter oder direkt oral. Dies entspricht einer Verabreichung von 1 ml des Präparats pro ca. 3 kg Körpergewicht. Diese empfohlene Dosierung wurde für die Durchführung der Studie übernommen. Die Dosierung wird mittels Pumphüben vorgenommen; dabei entspricht ein Pumphub à 1 Sekunde einem Hubvolumen von 1 ml. 1 ml enthält ca. 340 mg Omega-3-FS und etwa 90,67 mg Omega-6-FS.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe von Atopica®**Atopica® 25 mg Weichkapseln für Hunde (NOVARTIS, 2013c)**

Wirkstoff (pro Weichkapsel)	<ul style="list-style-type: none"> • 25,00 mg Cyclosporin
Sonstige Bestandteile	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Tocopherol (E 307) • Eisenoxid schwarz (E 172) • Ethanol (E 1510) • Gelatine (E 441) • Glycerol (E 422) • Karminssäure (E 120) • Kornöl-mono-di-triglycerid • Macrogolglycerolhydroxystearat • Propylenglykol (E 1520) • Titandioxid (E 171)

Atopica® 50 mg Weichkapseln für Hunde (NOVARTIS, 2013b)

Wirkstoff (pro Weichkapsel)	<ul style="list-style-type: none"> • 50,00 mg Cyclosporin
Sonstige Bestandteile	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Tocopherol (E 307) • Ethanol (E 1510) • Gelatine (E 441) • Glycerol (E 422) • Karminssäure (E 120) • Kornöl-mono-di-triglycerid • Macrogolglycerolhydroxystearat • Propylenglykol (E 1520) • Titandioxid (E 171)

Atopica® 100 mg Weichkapseln für Hunde (NOVARTIS, 2013a)

Wirkstoff (pro Weichkapsel)	<ul style="list-style-type: none"> • 100,00 mg Cyclosporin
Sonstige Bestandteile	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha-Tocopherol (E 307) • Eisenoxid schwarz (E 172) • Ethanol (E 1510) • Gelatine (E 441) • Glycerol (E 422) • Karminsäure (E 120) • Kornöl-mono-di-triglycerid • Macrogolglycerolhydroxystearat • Propylenglykol (E 1520) • Titandioxid (E 171)

Atopica® 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Katzen (NOVARTIS, 2011)

Wirkstoff (pro ml)	<ul style="list-style-type: none"> • 100,00 mg Cyclosporin
Sonstige Bestandteile	<ul style="list-style-type: none"> • all-rac-alpha-Tocopherol (E 307) • Propylenglykol (E 1520) • Ethanol (E 1510) • Maiskeimöl • Makrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für Atopica®

(NOVARTIS, 2013a, 2013b, 2013c)

Körpergewicht des Hundes	Atopica®-Dosierung pro Tag (Anfangsdosis)
4 bis < 7,5 kg	1 Kapsel Atopica® 25 mg
7,5 bis < 15 kg	1 Kapsel Atopica® 50 mg
15 bis < 29 kg	1 Kapsel Atopica® 100 mg
29 bis < 36 kg	3 Kapseln Atopica® 50 mg
36 – 55 kg	2 Kapseln Atopica® 100 mg

Tabelle 4: Inhaltsstoffe und Fettsäurenzusammensetzung

von Omega-3 Support® (WDT, 2012)

Wirkstoffe	Pflanzenöl (aus einer nach EG-Ökoverordnung mit dem Bio-Siegel zertifizierten Herstellung), Fischöl (gewonnen aus Kaltwasser-Hochseefischen)
Sonstige Bestandteile	Vitamin E (als tocopherolhaltige Extrakte), Ascorbylpalmitat, Lecithine
Omega-3-Fettsäuren	α-Linolensäure (ALA) 13,0 %, Eicosapentaensäure (EPA) 14,8 %, Docosahexaensäure (DHA) 9,0 %
Omega-6-Fettsäuren	Linolsäure (LA) 5,4 %, Docosapentaensäure (DPA) 1,7 %
Omega-9-Fettsäuren	Ölsäure 12,6 %, Eicosensäure 1,6 %
Verhältnis Omega-3 : Omega-6 : Omega-9-FS	3 : 0,8 : 1,2
Rohfett	98,3 %
Rohasche, Rohfaser, Rohprotein	0 % jeweils

1.3. Verwendete Geräte und Materialien

Für die zytologische Untersuchung der Hautläsionen der Hunde wurde ein Mikroskop eingesetzt. Details zum verwendeten Gerät sowie weitere Materialien, die in der Studie zur Durchführung der zytologischen Untersuchungen benötigt wurden, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Verwendete Materialien

Bezeichnung	Hersteller
Fär betröge	VWR International GmbH, Darmstadt, Deutschland
Haema-Schnellfärbung	Labor + Technik, Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland
Immersionsöl	Labor + Technik, Eberhard Lehmann GmbH, Berlin, Deutschland
Mikroskop Leica DMLS	Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland
Objektträger	Glaswarenfabrik Karl Hecht GmbH und Co. KG, Sondheim, Deutschland
Tesafilm	tesa SE, Hamburg, Deutschland

2. Methoden

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Hunde

In die Studie wurden 36 Hunde mit atopischer Dermatitis aufgenommen. Die Diagnose der CAD wurde vor Beginn der Studie von den Verantwortlichen der einzelnen Studienzentren, welche alle auf Dermatologie spezialisierte Tierärzte und Diplomates des European College of Veterinary Dermatology sind, gestellt. Die Diagnose erfolgte anhand der Anamnese, der klinischen Präsentation der Hunde und dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen (DEBOER & HILLIER, 2001a). Alle Hunde zeigten charakteristische Symptome der atopischen Dermatitis, zumeist

an den Prädilektionsstellen (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Zum Ausschluss einer alleinigen Flohspeichelallergie erhielten die Hunde vorab eine umfassende Flohprophylaxe. Um das Risiko einer Beeinflussung durch eine mögliche zusätzliche flohspeichelallergische Komponente während der Studie zu reduzieren, wurden die Hunde im vierwöchentlichen Abstand mit dem Spot-on Prac-Tic® (Novartis Animal Health, Basel, Schweiz) behandelt, welches den Wirkstoff Pyriproxyfen enthält. Zur Identifizierung eines Befalls mit oberflächlichen Milben wurden im Vorhinein Hautgeschabsel und/oder eine Versuchsbehandlung gegen Milbenspezies wie *Sarcoptes scabiei* var. *canis* oder *Cheyletiella yasguri* durchgeführt. Jeder Hund absolvierte vor Aufnahme in die Studie eine mindestens sechs- bis achtwöchige Eliminationsdiät mit jeweils einer für ihn unbekannten Protein- und Kohlenhydratquelle, um eine alleinige Futtermittelallergie auszuschließen. Hunde, die zusätzlich zur CAD unter einer Futtermittelallergie litten, bekamen seit mindestens drei Monaten vor Beginn und für die Dauer der Studie ein Futter, auf welches sie nicht allergisch reagierten. Hunde, die eine bekannte Allergie gegen Pflanzen- oder Fischöl hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Alle teilnehmenden Hunde waren seit mindestens acht Wochen vor Beginn der Studie auf einer stabilen individuellen Cyclosporindosis eingestellt, die auch während der Studie konstant blieb (abgesehen von den protokollgemäßen Dosisveränderungen). Zusätzliche antiallergische Therapie war erlaubt, diese musste ebenfalls seit mindestens acht Wochen vor Studienbeginn und während der Studie unverändert bleiben. Falls während der Studie jedoch Haut- oder Ohrinfektionen auftraten, durfte nach Ermessen des jeweiligen Veterinärdermatologen eine antimikrobielle Therapie durchgeführt werden; allerdings nicht während der letzten drei Wochen der Studie. Allergenspezifische Immuntherapie war zulässig, solange sie nicht später als zwölf Monate vor Studienstart begonnen wurde und weder Dosis noch Frequenz der Injektionen während der Studie verändert wurden. Falls die Hunde orale Fettsäurenpräparate erhielten, mussten diese seit mindestens zwölf Wochen vor Studienbeginn abgesetzt worden sein; bei topischen Fettsäurenpräparaten betrug diese Zeitspanne acht Wochen.

Die Hunde wurden vor der Aufnahme in die Studie klinisch und zytologisch untersucht; bei starken Hautinfektionen wurden sie nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren schwerwiegende Neben-

wirkungen auf die Studienmedikamente, die Nichteinhaltung der Vorgaben der Studie vonseiten des Besitzers und die Anwendung von antimikrobieller Therapie während der letzten drei Wochen der Studie.

2.2. Randomisierung

Vor Beginn der Studie wurde eine Randomisierungstabelle für die Buchstaben A, B, C und D mithilfe einer computergenerierten Randomisierungstafel erstellt. Das Präparat Omega-3® Support war mit den Buchstaben A und D gekennzeichnet, das Placebopräparat mit den Buchstaben B und C. Weder dem jeweiligen Untersucher noch dem Hundebesitzer war die Aufschlüsselung bekannt. Die Studienmedikamente waren bis auf die verschiedenen Buchstaben einheitlich etikettiert, so dass keine visuelle Unterscheidung möglich war. Die Hunde wurden gemäß der durch die Randomisierungstabelle vorgegebenen Reihenfolge der jeweiligen Gruppe zugeteilt.

2.3. Studienprotokoll

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde multizentrische Studie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Zentrums für Klinische Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Nummer 8-20-06-13 genehmigt. Die Hundebesitzer unterzeichneten am Tag 0 der Studie eine Einverständniserklärung (siehe Anhang), in welcher sie über die Studie aufgeklärt wurden und versicherten, die Vorgaben der Studie einzuhalten.

Alle Hunde waren zu Studienbeginn stabil auf ihrer individuellen Cyclosporin-Dosis eingestellt. Die Hunde der Studiengruppen A und D erhielten zusätzlich das aus Pflanzen- und Fischöl zusammengesetzte Fettsäurenpräparat Omega-3 Support® (WDT, Garbsen, Deutschland), die Hunde der Studiengruppen B und C das Placebopräparat Paraffinöl. Ziel der Studie war es, zu evaluieren, ob eine orale Supplementierung mit dem Präparat Omega-3 Support® im Vergleich zu Placebo zu einer ausreichenden Besserung der klinischen Symptome der CAD führt, um die Erhaltungsdosis des Cyclosporins anhaltend zu reduzieren.

Das jeweilige Studienpräparat wurde den Hunden in einer Dosierung von 3 ml/10 kg Körpergewicht des Hundes täglich über die Studiendauer von zwölf Wochen verabreicht. Diese Dosierung entspricht den Empfehlungen des Herstellers WDT für das Präparat Omega-3 Support®; dieselbe Dosierung wurde ebenfalls für das

Placebopräparat Paraffinöl angewandt. Es wurde jeweils am Tag 0 der Studie mit einer geringeren Dosis begonnen und diese über eine Dauer von drei bis vier Tagen auf die Enddosis gesteigert, um das Risiko der Entstehung von Durchfall als Nebenwirkung zu vermindern. Die Studienmedikamente wurden den Hunden zuhause von den Besitzern verabreicht, indem sie unter das Futter gemischt wurden. Letzteres ist von Vorteil, um die Akzeptanz zu verbessern und die Gefahr einer Aspiration zu verringern.

Insgesamt vier Kontrollbesuche fanden im jeweils vierwöchigen Abstand von Tag 0 bis Tag 83 während der Studie im entsprechenden Studienzentrum statt. Bei jedem dieser Besuch wurden eine Allgemeinuntersuchung sowie eine dermatologische Untersuchung mit zytologischer Probennahme der betroffenen Hautstellen durchgeführt. Außerdem wurde dabei jedes Mal ein CADESI-03 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, 3. Version) (OLIVRY et al., 2007) vom Untersucher angefertigt. Der CADESI-03 ist ein Bewertungssystem für die Ausprägung der Läsionen der CAD, wobei an 62 Körperstellen sowohl akute Entzündungsanzeichen (Erythem) als auch chronische Läsionen (Lichenifikationen) und selbstinduzierte traumatische Läsionen (Exkorationen, Alopezie) auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 5 (schwerwiegend) beurteilt werden. Anschließend wird die Gesamtpunktzahl addiert, dabei können maximal 1240 Punkte erreicht werden. Zusätzlich bewerteten die Hundebesitzer bei jedem Besuch den aktuellen Juckreiz ihres Hundes durch das Setzen einer Markierung auf einer validierten visuellen Juckreizskala (HILL et al., 2007; RYBNICEK et al., 2009). Diese Skala veranschaulicht anhand einer durchgehenden, mit Erklärungen versehenen Linie die unterschiedlichen Juckreiz-Schweregrade. Sie reicht von keinem erhöhten bis hin zu extremem Juckreiz. Die gesetzte Markierung wurde bei der Auswertung gemessen und in Zentimetern (cm) dokumentiert, wobei kein erhöhter Juckreiz einem Wert von 0 cm und maximaler Juckreiz einem Wert von 10 cm entsprach.

Falls sich ab dem zweiten Studienbesuch der Juckreizwert und/oder der CADESI des Hundes um mind. 25 % im Vergleich zum vorherigen Besuch verringert hatten, wurde die Cyclosporin-Dosis um ca. 25 % reduziert. Sofern sich die Hautläsionen und/oder der Juckreiz dagegen um 25 % oder mehr verstärkt hatten, wurde auch die Cyclosporin-Dosis entsprechend erhöht. Die Dosisreduktionen wurden mittels Änderungen des Verabreichungsintervalls der individuellen Cyclosporindosis umgesetzt. Die genauen Vorgaben zu den Dosisveränderungen sind in Abb. 4 zu

sehen. Sollte es bei einer Cyclosporin-Verabreichung in einem elftägigen Intervall zu einer weiteren Verbesserung kommen, wurde das Intervall nicht mehr vergrößert. Falls es bei täglicher Gabe zu einer Verschlechterung kam, wurde die Frequenz nicht erhöht. Für den speziellen Fall, dass ein Hund mit seiner individuellen Cyclosporindosis bei einem Studienbesuch sowohl einen Juckreizwert von 0 als auch einen CADESI-03 von 0 aufwies, wurde die Cyclosporindosis direkt (auch schon beim ersten Besuch) um ca. 25 % reduziert, da die Evaluierung einer weiteren Verbesserung durch die Studienmedikamente ansonsten nicht möglich gewesen wäre.

Zusätzlich füllten die Besitzer bei jedem Besuch einen Fragebogen aus, welcher auf die Beurteilung der Lebensqualität von Hunden mit Hautproblemen und deren Besitzer zugeschnitten ist (NOLI et al., 2011). Je höher die erreichte Punktzahl, desto stärker war der störende Einfluss der Krankheit auf die Lebensqualität von Hund und Besitzer (Minimalwert 0, Maximalwert 45 Punkte). Außerdem wurden der Gesamtzustand sowie die Vitalität und Aktivität des Hundes ab dem zweiten Kontrollbesuch im Vergleich zum vorherigen Besuch als unverändert, verbessert oder verschlechtert eingeschätzt und die Fellbeschaffenheit als stumpf und matt, kaum glänzend, leicht oder deutlich glänzend oder fettig eingeordnet. Je höher die hierbei erzielten Werte, desto besser wurden sowohl Gesamtzustand, Aktivität und Vitalität (minimal -2, maximal 5 Punkte) als auch Fellbeschaffenheit (-1 bis 2 Punkte) eingeschätzt. Des Weiteren wurde monatlich genau dokumentiert, welche zusätzlichen Medikamente und welches Futter die Hunde während der Studie erhielten. Die für die Studie verwendeten Unterlagen sind im Anhang aufgeführt. Alle während der Studie auftretenden Nebenwirkungen wurden aufgezeichnet und an das Pharmakovigilanz-Zentrum von Novartis weitergeleitet.

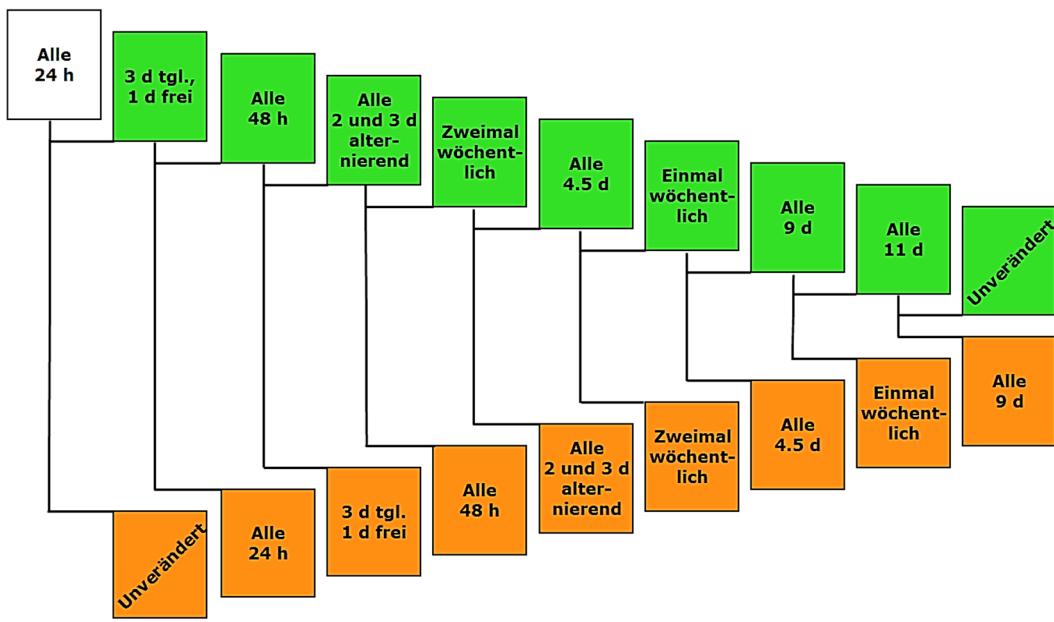


Abb. 4: Anpassungen des Intervalls der Cyclosporingabe je Hund abhängig von Veränderungen der Werte von CADESI und/oder Juckkreis: Das individuelle Cyclosporin-Intervall zu Studienbeginn wurde im entsprechenden oberen Feld ausgewählt. Von jedem dieser Felder führt an der Unterseite je eine Linie zu einem orangeroten und einem grünen Feld. Im Falle einer Verringerung von CADESI und/oder Juckkreis beim zweiten Besuch im Vergleich zum vorherigen Besuch wurde ab sofort das Cyclosporin-Intervall des folgenden grünen Feldes verabreicht, bei Erhöhung der Werte wurde die Anweisung im orangeroten Feld befolgt. Das Schema wurde bei jedem Besuch weiterverfolgt; d = Tag(e), h = Stunden, tgl. = täglich.

2.4. Statistik

Der primäre Ergebnisparameter war die Differenz der medianen täglichen Cyclosporindosis vor und nach der Studie in der Verum- und der Placebogruppe. Die Dosis zu Studienende war die Dosis, welche der Hund ab dem letzten Studienbesuch bekommen hätte, falls die Studie fortgesetzt worden wäre. Die sekundären Ergebnisparameter waren die Veränderungen von CADESI-03, Stärke des Juckreizes, Lebensqualität, Fellbeschaffenheit und der Gesamtbeurteilung vor und nach der Studie. Die primären und sekundären Ergebnisparameter sowie deren prozentuale Veränderung in beiden Gruppen wurden alle mithilfe des Mann-Whitney-Tests berechnet. Dazu wurde ein Computersoftware-Programm (Prism 5.0, Graphpad, San Diego, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha \leq 0,05$ bestimmt. Für den Vergleich der Veränderungen der Cyclosporindosis wurde ein einseitiger p-Wert gewählt, für alle anderen Veränderungen wurde ein zweiseitiger p-Wert angewandt. Zusätzlich zur Per-Protokoll-Analyse wurde eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Hunde

Von den 36 eingeschlossenen Hunden waren 20 Hunde in der Verum- und 16 Hunde in der Placebogruppe. 34 Hunde beendeten die Studie. Ein Hund musste aufgrund eines Bandscheibenvorfalls während der Studie euthanasiert werden, bei einem weiteren war es dem Besitzer nicht möglich, den Endbesuch wahrzunehmen. Ein anderer Hund wurde zur Auswertung lediglich in die Intention-to-treat-Analyse einbezogen, da sich erst am Ende der Studie herausstellte, dass das Studienende aufgrund von saisonal ausgeprägten Atopiesymptomen in eine symptomarme Jahreszeit fiel, was somit die Ergebnisse der Studie verfälscht hätte.

1.1. Altersverteilung

Das Alter der Hunde bei Studienbeginn bewegte sich in einem Rahmen von 1 – 13 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug ca. 6 Jahre (Median 6). Zwischen der Placebogruppe und der Behandlungsgruppe gab es keinen signifikanten Altersunterschied. Die genaue Altersverteilung ist in Abb. 5 veranschaulicht.

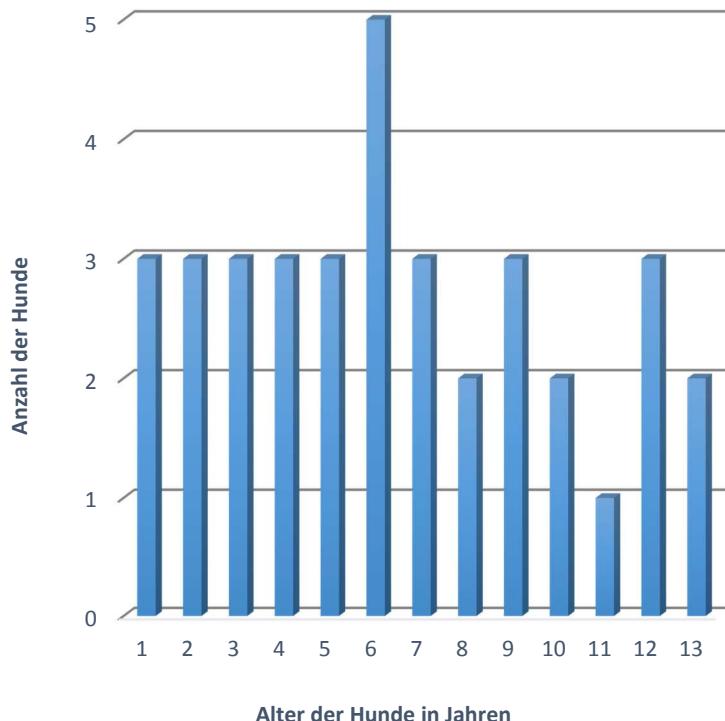


Abb. 5: Altersverteilung der an der Studie teilnehmenden Hunde

1.2. Geschlechterverhältnis

Von den an der Studie teilnehmenden Hunden waren 21 Hunde weiblichen und 15 Hunde männlichen Geschlechts; wobei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Neun der weiblichen Hunde waren kastriert, die männlichen Hunde waren alle zu Beginn der Studie nicht kastriert.

1.3. Hunderassen

21 verschiedene Hunderassen und fünf Mischlinge waren in der Studie vertreten; wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab. Die jeweilige Anzahl der einzelnen Rassen ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Anzahl der verschiedenen Hunderassen in der Studie

Hunderasse	Anzahl der Hunde	Hunderasse	Anzahl der Hunde
Belgischer Schäferhund	1	Mischling	5
Border Collie	1	Neufundländer	1
Boston Terrier	1	Parson Jack Russell Terrier	1
Boxer	2	Pudelpointer	1
Cockerspaniel	1	Rauhaardackel	1
Deutscher Schäferhund	3	Shar-Pei	2
Deutscher Wachtelhund	1	Shiba Inu	1
Französische Bulldogge	4	Shih Tzu	1
Golden Retriever	2	Welsh Terrier	1
Kleiner Münsterländer	1	West Highland White Terrier	3
Labrador Retriever	1	Yorkshire Terrier	1

1.4. Sonstiges

Das Körpergewicht der Hunde bewegte sich in einem Rahmen von 5,5 – 54,6 kg und betrug im Median 17 kg. Bedingt durch die Dosierungsempfehlungen des Herstellers variierte die exakte Dosis an aufgenommenen PUFA zwischen den einzelnen Hunden je nach deren Körpergewicht. Die Hunde erhielten jeweils zwischen 36 – 66 mg/kg ALA, 41 – 75 mg/kg EPA und 25 – 46 mg/kg DHA.

Das Hauptsymptom der atopischen Dermatitis war bei 33 Hunden Juckreiz und bei sieben Hunden Otitis externa. Weiterhin wurden Pyodermie (bei drei Hunden), Erythem (bei zwei Hunden) sowie Alopezie, Konjunktivitis und Pododermatitis bei jeweils einem Hund als Hauptsymptom genannt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

Die durchschnittliche Dauer von Krankheitssymptomen der atopischen Dermatitis vor Studienbeginn betrug ca. vier Jahre. Die Hunde wurden bei Einschluss in die Studie seit durchschnittlich 16 Monaten mit Cyclosporin behandelt.

22 der 36 Hunde waren ausschließlich auf Umweltallergene allergisch, während 14 Hunde ebenfalls eine Futtermittelallergie aufwiesen und deshalb auf einer speziellen Diät waren. Alle Hunde zeigten das ganze Jahr über Allergiesymptome. Bei den genannten Parametern bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen.

2. Untersuchungsdaten

2.1. Cyclosporin-Dosis

Der wichtigste Ergebnisparameter war die Differenz der Cyclosporindosis vor und nach der Studie. Da nicht jeder Hund täglich Cyclosporin bekam, wurde zum einfacheren statistischen Vergleich die mediane tägliche Cyclosporindosis jedes Hundes zu diesen zwei Zeitpunkten berechnet. Die jeweiligen Frequenzen der Cyclosporindosis vor und nach der Studie sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Die mediane Cyclosporindosis in der Gruppe, die das Omega-3/Omega-6-Produkt bekam, betrug 4,1 mg/kg Körpergewicht täglich zu Beginn der Studie. Am Ende der Studie hatte sie sich in dieser Gruppe auf 2,6 mg/kg pro Tag verringert, was einer Reduktion von ca. 37 % entspricht. In der Placebogruppe sank die mediane tägliche Cyclosporindosis von 3,5 mg/kg/Tag auf 3,3 mg/kg täglich (um ca. 6 %) im Verlauf der Studie. Die Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt und in Abb. 6 veranschaulicht.

Da die Ergebnisse der statistischen Auswertung der Intention-to-treat-Analyse und der Per-Protokoll-Analyse nahezu identisch waren, sind nachfolgend nur die Resultate der ersteren aufgeführt. Die mediane Cyclosporin-Dosis der teilnehmenden Hunde konnte im Verlauf der Studie bei der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant gesenkt werden (Mann-Whitney-Test, $p = 0,009$).

Tabelle 7: Individuelle Cyclosporindosen der Hunde in der Verum (V)- und Placebo (P)-Gruppe; d = Tag(e), n = Anzahl Hunde

Frequenz	n (V) Tag 0	n (V) Woche 12	n (P) Tag 0	n (P) Woche 12
täglich	14	5	11	8
2 d, 1 d Pause	0	0	0	1
3 d, 1 d Pause	0	4	0	0
alle 2 d	3	5	2	2
alle 2 und 3 d	0	3	0	1
alle 3 d	0	0	0	1
2 x wöchentlich	3	1	1	0
alle 4,5 d	0	2	0	0
alle 5 d	0	0	1	0
alle 7 d	0	0	1	0
alle 11 d	0	0	0	1

Tabelle 8: Werte der Cyclosporindosis in mg/kg Körpergewicht/Tag in der Verum (V)- und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie

Zeitpunkt	Median Cyclosporin-Dosis in mg/kg/Tag	Mittelwert Cyclosporin-Dosis in mg/kg/Tag
Tag 0 (V)	4,1	3,6
Tag 0 (P)	3,5	3,4
Woche 4 (V)	3,4	3,6
Woche 4 (P)	3,1	3,1
Woche 8 (V)	2,8	3,0
Woche 8 (P)	3,3	3,1
Woche 12 (V)	2,6	2,7
Woche 12 (P)	3,3	3,2

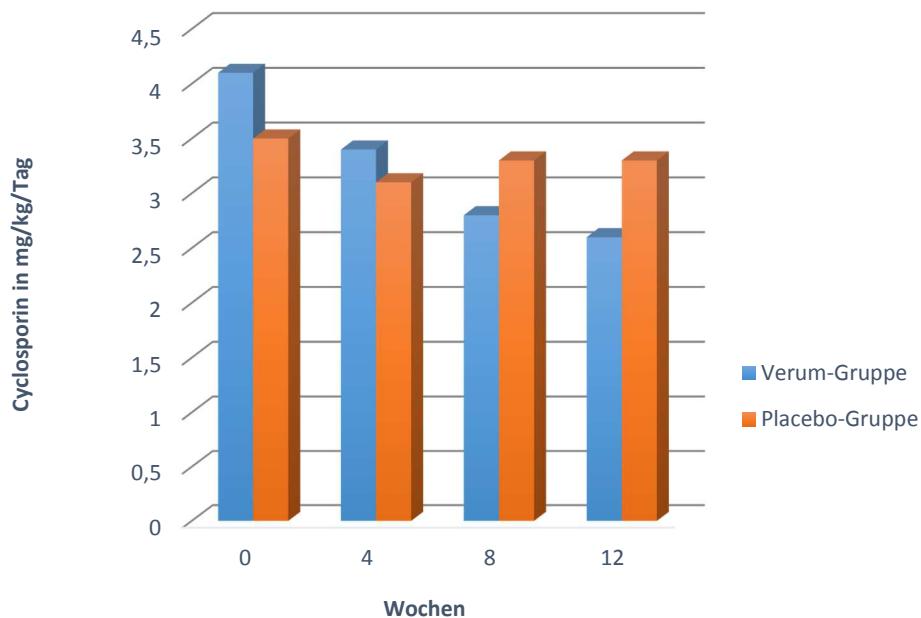


Abb. 6: Mediane Cyclosporindosis in mg/kg Körpergewicht/Tag in der Verum- und Placebo-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen

2.2. CADESI-03

Bei jedem der vier Studienbesuche (Woche 0, 4, 8 und 12) der Hunde wurden das Verteilungsmuster und der Schweregrad der Hautläsionen der Hunde mittels des CADESI-03 bewertet. Der mediane CADESI-03 in der Omega-3/Omega-6-Gruppe zu Studienbeginn war 15 und reduzierte sich um 60 % auf 6 Punkte zum Studienende. Bei neun von 20 Hunden (45 %) dieser Gruppe verringerte sich der Läsonsscore um mehr als die Hälfte. Eine Verringerung der Punktzahl um mehr als die Hälfte wurde lediglich bei zwei von 16 Hunden (13 %) der Placebogruppe beobachtet. In der Placebogruppe betrug der mediane Wert sowohl beim ersten als auch beim letzten Studienbesuch 19 Punkte. Die Veränderungen der CADESI-03-Werte wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf ($p = 0,39$). Die Werte des CADESI-03 sind in Tabelle 9 aufgeführt und in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 9: CADESI-03-Werte in der Verum (V-) und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie

Zeitpunkt	Medianer CADESI-03-Wert	Mittelwert CADESI-03
Tag 0 (V)	15	20,3
Tag 0 (P)	19	40,6
Woche 4 (V)	11	15,5
Woche 4 (P)	20	30,4
Woche 8 (V)	6	15,8
Woche 8 (P)	21	29,5
Woche 12 (V)	6	14,6
Woche 12 (P)	19	31,3

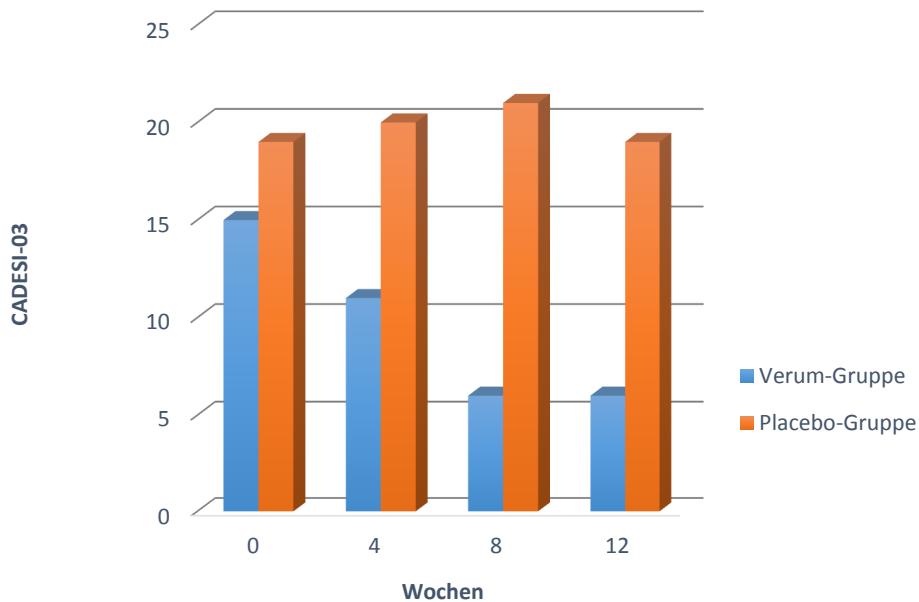


Abb. 7: Mediane CADESI-03-Werte in der Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen

2.3. Juckreizskala

Die Besitzer der Hunde ordneten bei jedem Studienbesuch den Juckreiz ihres Hundes auf einer visuellen Skala ein, welche von 0 (kein vermehrter Juckreiz) bis 10 cm (extremer Juckreiz) reicht. Der mediane Juckreiz-Wert in der Verumgruppe betrug zu Studienbeginn 4,2 cm auf der Juckreizskala und verbesserte sich bis zum letzten Studienbesuch um ca. 29 % auf 3,0 cm. In der Placebogruppe verschlechterte sich der mediane Juckreiz von 3,2 auf 5,3 cm (um ca. 66 %). Die Verringerung des Juckreizes war signifikant stärker in der Verum- als in der Placebogruppe ($p = 0,04$), siehe Tabelle 10 und Abbildung 8. Bei fünf von 20 Hunden (25 %) der PUFA- und bei einem von 16 Hunden (6 %) der Placebo-Gruppe verbesserte sich der Juckreiz um mehr als 50 % im Laufe der Studie.

Tabelle 10: Juckreizwerte in cm in der Verum (V)- und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie

Zeitpunkt	Medianer Juckreizwert	Mittelwert Juckreiz
Tag 0 (V)	4,2	4,2
Tag 0 (P)	3,2	3,6
Woche 4 (V)	3,3	3,4
Woche 4 (P)	3,7	3,5
Woche 8 (V)	3,2	3,2
Woche 8 (P)	3,6	4,0
Woche 12 (V)	3,0	3,1
Woche 12 (P)	5,3	4,5

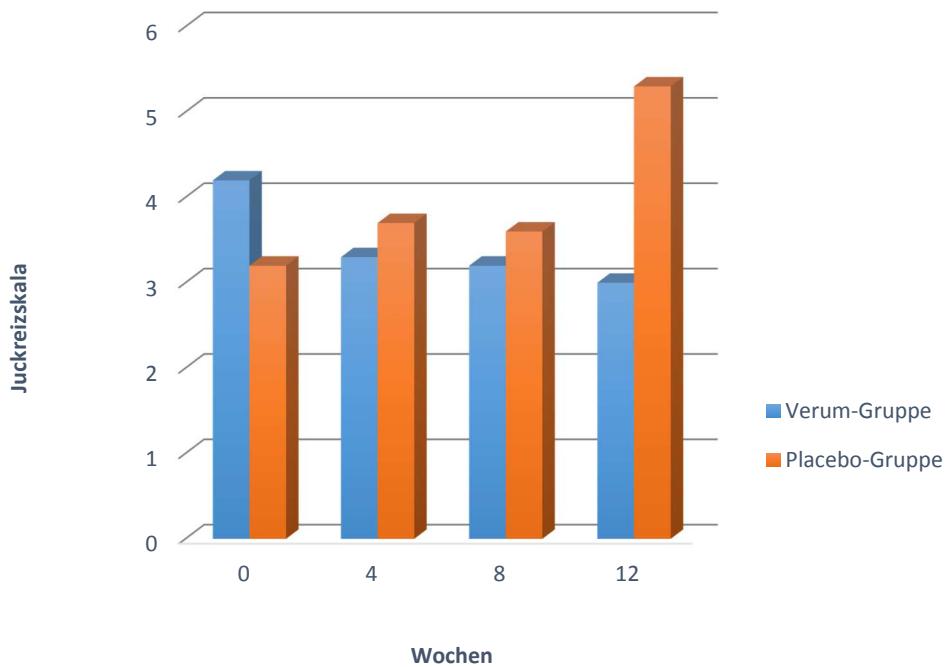


Abb. 8: Mediane Juckreiz-Werte in cm in der Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen

2.4. Lebensqualität

Die Lebensqualität der Hunde wurde bei jedem Besuch mittels eines Fragebogens, den die Besitzer ausfüllten, ermittelt. Je niedriger der erzielte Wert, umso besser wird die Lebensqualität des Hundes angesehen. Die mediane Punktzahl für die Lebensqualität sank in der Omega-3/Omega-6-Gruppe von 14 auf 11 Punkte, in der Placebogruppe von 14 auf 10 Punkte; diese Differenz war nicht statistisch signifikant ($p = 0,86$).

2.5. Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität

Der kombinierte Parameter Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität des Hundes bewertete den Zustand des Hundes im Vergleich zum vorherigen Besuch; umso höher dieser Wert, desto besser erachtete der Besitzer die Verfassung seines Hundes. Der mediane Wert für den kombinierten Parameter Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität (im Vergleich zu den vorherigen Besuchen) stieg im Verlauf der Studie bei beiden Gruppen von 0 beim zweiten Besuch auf 1 beim letzten Besuch. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,22$).

2.6. Fellbeschaffenheit

Die Fellbeschaffenheit der Hunde wurde von deren Besitzern bei jedem Besuch bewertet, wobei höhere Werte für einen besseren Zustand des Fells standen. Sie veränderte sich über die Studie nicht wesentlich; der mediane Zahlenwert blieb in beiden Gruppen bei 1 (leicht glänzend). Dabei gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,20$).

2.7. Zusätzliche Medikamente

Die meisten der an der Studie teilnehmenden Hunde bekamen zusätzlich zu Cyclosporin und den Studienmedikamenten weitere antiallergische Medikamente, welche sie schon seit mindestens acht Wochen vor Studienbeginn in unveränderter Dosierung und Frequenz erhielten. 20 Hunde wurden regelmäßig mit speziellen Shampoos für allergische Hunde shampooniert, diese enthielten jedoch keine PUFA. Vier Hunde bekamen Antihistaminika, sechs Hunde wurden regelmäßig mit Ohrreiniger behandelt. Systemische Glukokortikoide wurden bei fünf Hunden angewandt; topische Glukokortikoide bei elf Hunden. Vier Hunde wurden zusätzlich mit einer allergenspezifischen Immuntherapie behandelt und zwei Hunde wurden unterstützend mit Hautpflege-Sprays therapiert, welche ebenfalls keine mehrfach ungesättigten Fettsäuren enthielten.

2.8. Nebenwirkungen

Bei zehn der 20 Hunde aus der Verum- und bei neun der 16 Hunde aus der Placebogruppe berichteten die Besitzer von Nebenwirkungen während der Studiendauer. Bei fünf Hunden aus der PUFA-Gruppe und bei sechs Hunden aus der Placebogruppe waren die erwähnten Nebenwirkungen bereits vor Beginn der Studie vorhanden. Diese Nebenwirkungen beinhalteten Durchfall/weichen Kot bei vier Hunden, Hypertrichose und Flatulenz bei je zwei Hunden, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation und papillomartige Hautveränderungen bei je einem Hund. Außerdem wies ein Hund der Placebogruppe eine interdigitale subkutane Umfangsvermehrung auf, welche jedoch auf Wunsch des Besitzers nicht weiter untersucht wurde. Bei einem Hund aus der Verumgruppe wurde ein gutartiger Hodentumor diagnostiziert, welcher im Rahmen einer Kastration während der Studie entfernt wurde. Bei zwei Hunden der Placebogruppe verschlimmerten sich bereits vor Studienbeginn vorhandene Symptome (Flatulenz) im Verlauf der Studie.

Bei sechs Hunden der Verum- und vier Hunden der Placebogruppe traten verschiedene Nebenwirkungen erstmalig während der Studie auf. Dazu gehörten Durchfall/weicher Kot bei sechs Hunden, Erbrechen bei drei Hunden, Übelkeit, Schläfrigkeit, Haarverlust, Gewichtsverlust und Seborrhö bei je einem Hund. Der Großteil der Nebenwirkungen war selbstlimitierend. Die Intensität der Nebenwirkungen wurde bei den meisten Teilnehmern als „leicht“ bis „mittel“ eingeordnet; bei einem Hund wurde die auftretende Flatulenz als „stark“ bewertet. Keine der Nebenwirkungen war lebensgefährlich. Bei einem Hund mit einem Körpergewicht von 46 kg wurde die Dosis aufgrund von Durchfall von 15 ml täglich auf 3 ml täglich gesenkt, wodurch es zu einer Besserung dieses Symptoms kam. Da der Hund kurz danach aufgrund eines Bandscheibenvorfalls euthanasiert wurde, konnte der weitere Verlauf nicht verfolgt werden.

V. DISKUSSION

1. Zusammenfassung der Studie

In der vorliegenden randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Doppelblindstudie wurde untersucht, ob eine Supplementierung mit Omega-3/Omega-6-Fettsäuren die Cyclosporindosis von Hunden mit atopischer Dermatitis senken kann. Dafür wurde 36 atopischen Hunden, die auf ihrer individuellen Cyclosporindosis stabil eingestellt waren, über die Studiendauer von zwölf Wochen täglich ein orales Fettsäurenpräparat ($n = 20$) oder ein Placeboproduct ($n = 16$) verabreicht. Das Fettsäurenpräparat wies ein Verhältnis von Omega-3/Omega-6-Fettsäuren von 3:0,8 auf. Alle vier Wochen wurden die Hunde untersucht; dabei wurde der Läsionsscore CADESI-03 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) von einem Veterinärdermatologen bestimmt sowie der Juckreiz des Hundes vom Besitzer auf einer Skala eingetragen. Falls sich der CADESI-03 und/oder der Juckreiz im Vergleich zum vorherigen Besuch um $\geq 25\%$ reduziert hatten, wurde die Cyclosporindosis um ca. 25 % reduziert. Waren diese Parameter beim nächsten Besuch um $\geq 25\%$ höher, wurde die Cyclosporindosis entsprechend erhöht. Der Medianwert der täglichen Cyclosporindosis pro kg Körpergewicht konnte in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant von 4,1 mg auf 2,6 mg (um ca. 37 %) über die Studiendauer gesenkt werden. Die Verbesserung des medianen Juckreizwertes war in der Verum-Gruppe signifikant stärker als in der Placebogruppe; die Veränderungen des CADESI-03 zeigten jedoch keine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen.

2. Geschlechterverhältnis

Unter den Studienteilnehmern dominierten Hunde weiblichen Geschlechts ($n = 21$) im Vergleich zu männlichen Hunden ($n = 15$). In der Literatur gibt es keinen klaren Konsens über das Vorhandensein einer Geschlechtsprädisposition bei atopischen Hunden. Es gibt sowohl Studien, die einen höheren Anteil von weiblichen Hunden (HALLIWELL, 1971) als auch Untersuchungen, die ein Überwiegen von männlichen Hunden (NESBITT, 1978) in der jeweiligen Population atopischer Hunde feststellten oder solche, die ein ausgewogenes Verhältnis zwischen beiden Geschlechtern (SARIDOMICHELAKIS et al., 1999; NODTVEDT et al., 2006; PICCO et al., 2008) zum Ergebnis hatten. Aus der vorliegenden Studie lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage über eine Geschlechtsprädisposition bei der CAD ableiten.

3. Rasseverteilung

21 unterschiedliche Hunderassen und fünf Mischlinge waren in der vorliegenden Studie vertreten. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass bestimmte Rassen dazu prädisponiert sind, häufiger atopische Dermatitis zu entwickeln als andere (GRIFFIN & DEBOER, 2001; NODTVEDT et al., 2006; JAEGER et al., 2010). Diese Angaben divergieren jedoch je nach untersuchtem Zeitraum und geographischer Region. 22 der in die Studie eingeschlossenen 36 Hunde zählten zu einer der Rassen, die laut der genannten Studien für CAD prädisponiert sind. Diese waren hier ein Boston Terrier, zwei Boxer, ein Cocker Spaniel, drei Deutsche Schäferhunde, ein Wachtelhund, vier Französische Bulldoggen, zwei Golden Retriever, ein Labrador Retriever, ein Neufundländer, zwei Shar Peis, ein Welsh Terrier sowie drei West Highland White Terrier. In dieser Studie gehörten somit ca. 61 % der teilnehmenden atopischen Hunde einer prädisponierten Rasse an, was jedoch angesichts der geringen Fallzahl und der Vorauswahl aufgrund der Einschlusskriterien nicht repräsentativ ist.

4. Einfluss der Fettsäuren auf die Cyclosporindosis und die Symptome der Atopie

Die vorliegende Studie hatte eine signifikante Reduktion der Dosis von Cyclosporin und des Juckreizwertes durch orale Supplementierung mit Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren bei Hunden mit atopischer Dermatitis zum Ergebnis. Dieses Resultat ist im Einklang mit anderen Studien, die einen prednisolonsparenden (BOND & LLOYD, 1994; SAEVIK et al., 2004) oder antihistaminikareduzierenden Effekt (PARADIS et al., 1991; PATERSON, 1995) von PUFA nachweisen konnten.

Cyclosporin wird mit guter Wirksamkeit bei der Therapie der CAD eingesetzt (STEFFAN et al., 2006). Aufgrund der hohen Kosten des Präparats und der möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen werden verschiedene Ansätze zur Reduktion der Cyclosporindosis erprobt. Am wirksamsten erscheint bisher die gleichzeitige Gabe von antimykotisch wirkenden Imidazolen wie Ketoconazol, womit sich die Cyclosporindosis um bis zu 75 % reduzieren lässt (ARCHER et al., 2014). Der Grad der Reduktion ist jedoch variabel (GUAGUERE et al., 2004) und Nebenwirkungen treten bei der Kombination der beiden Medikamente vermehrt auf (MAYER et al., 2008). Somit wird nach sichereren Alternativen gesucht. Die Wahl für die vorliegende Arbeit fiel auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren, da diese in

verschiedenen Studien zu einer Besserung der Krankheitssymptome bei atopischen Hunden führten (SCOTT et al., 1997; HARVEY, 1999; MUELLER et al., 2004) und nur wenige Nebenwirkungen aufweisen (SCOTT, 2001).

Die mediane Cyclosporindosis in der Verumgruppe sank in dieser Studie um ca. 37 % von 4,1 mg/kg pro Tag auf 2,6 mg/kg täglich. Die Supplementierung mit PUFA führte zudem zu einer signifikanten Verringerung der medianen Juckreizwerte dieser Gruppe um ca. 29 % von 4,2 auf 3,0 cm, hatte jedoch keine statistisch relevanten Effekte auf den Läisionsscore CADESI-03. Es herrscht allgemein Übereinstimmung darin, dass Hunde mit atopischer Dermatitis nicht zwingend Hautläsionen aufweisen müssen; teilweise wird sogar die Existenz von Primärläsionen an sich bei der CAD angezweifelt (GRIFFIN & DEBOER, 2001). Der mediane CADESI-03-Wert in der vorliegenden Studie betrug zu Beginn 15 in der Verum- und 19 in der Placebogruppe; die Mittelwerte beliefen sich auf 20,3 und 40,6 jeweils. Diese Werte können als relativ gering angesehen werden, da ein Wert unter 50 mit einem geringen Schweregrad der CAD assoziiert wird (OLIVRY et al., 2007). Bei 33/36 Hunden (ca. 92 %), also einem Großteil der Teilnehmer, wurde Juckreiz als Hauptsymptom genannt und bei nur sieben Hunden (ca. 19 %) dagegen charakteristische Läsionen der CAD, welche sich als Pyodermie, Erythem, Aloperie und Pododermatitis äußerten (Mehrfachnennungen waren möglich). Außerdem wurde als Hauptsymptom bei 7/36 Hunden (ca. 19 %) Otitis externa genannt, deren zum Großteil im Ohrkanal gelegenen Läsionen sich kaum im CADESI-03 widerspiegeln. Somit scheint es, als hätten bei der Studienpopulation primär der Juckreiz und weniger die sichtbaren Hautläsionen als Symptome der CAD im Vordergrund gestanden. Vermutlich fiel die Reduktion der CADESI-03-Werte eher klein aus, da die Ausgangswerte ebenfalls gering waren. Anschaulich war aber, dass deutlich mehr Hunde in der Verumgruppe eine Reduktion der Werte von CADESI-03 und Pruritus um mehr als 50 % aufwiesen als in der Placebogruppe. Weiterhin muss beachtet werden, dass eine protokollgemäße Änderung der Cyclosporindosis in Abhängigkeit von prozentualen Veränderungen der Werte von CADESI-03 und Juckreiz erfolgte. Folglich können bei niedrigen Werten bereits kleine absolute Änderungen stark ins Gewicht fallen und zu einer Dosisänderung führen. Da sich die Werte für Juckreiz und CADESI-03 in der Verumgruppe im Verlauf der Studie jedoch nicht verschlechterten, erscheint es zumindest unwahrscheinlich, dass die Cyclosporin-Dosisreduktion in der Verumgruppe nicht gerechtfertigt war.

Es fällt auf, dass die Cyclosporindosis in der Placebogruppe über den Verlauf der Studie ebenfalls leicht gesenkt werden konnte (von median 3,5 auf 3,3 mg/kg/Tag). Ein weiterer Grund zusätzlich zum Placeboeffekt könnte in der Lipidlöslichkeit von Cyclosporin liegen, welches somit auch im Placeboproduct Paraffinöl löslich ist. Dadurch kam es in beiden Gruppen möglicherweise zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des ultramikronisierten Cyclosporins, welche unter normalen Bedingungen ca. 35 % beträgt (GUAGUERE et al., 2004). Eine bessere klinische Wirkung des Cyclosporins durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit bleibt jedoch hypothetisch, da die Cyclosporin-Konzentration im Blut der Hunde während der Studie nicht gemessen wurde.

Es muss berücksichtigt werden, dass die atopischen Hunde, die in diese Studie eingeschlossen wurden, bereits von ihrem behandelnden Tierarzt auf Cyclosporintherapie gesetzt wurden. Meistens wird Cyclosporin aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts und den nicht unerheblichen Kosten bei der atopischen Dermatitis nicht als Medikament erster Wahl eingesetzt. Es ist somit anzunehmen, dass ein Großteil der Studienteilnehmer im Vorfeld bereits mit anderen antiallergischen Medikamenten wie z. B. Glukokortikoiden oder Antihistaminika behandelt wurden, welche möglicherweise aufgrund unzureichender Wirksamkeit wieder abgesetzt wurden. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass es sich bei den Studienteilnehmern um eine verzerrte Abbildung einer Population atopischer Hunde handelte, welche schwerer erkrankt war und die auf verschiedene Medikamente nicht ausreichend ansprach. Es könnte somit in Betracht gezogen werden, dass der erzielte cyclosporinsparende Effekt und die Symptomminderung in der allgemeinen Population atopischer Hunde womöglich noch deutlicher ausfiele, da ein positiver Effekt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei Hunden mit längerer Krankheitsgeschichte oder schwererem Krankheitsverlauf schwieriger zu erreichen sein könnte.

Der Parameter Lebensqualität und der kombinierte Parameter Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität der Hunde verbesserten sich in beiden Gruppen im Verlauf der Studie und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen der PUFA- und der Placebogruppe. Die Verbesserung in beiden Gruppen erscheint nachvollziehbar, da alle Hunde durch die Besuche und Untersuchungen im vierwöchigen Abstand eine gute Betreuung erfuhren, was sich bei chronischen Erkrankungen vermutlich stets positiv auf die Lebensqualität und die Gesamtbeurteilung auswirkt. Zudem muss

beachtet werden, dass ein Punkt des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität sich auf die finanzielle Belastung bezieht, die der Besitzer durch die Erkrankung seines Hundes erfährt. Da bei Hunden, die unter Cyclosporintherapie stehen, diese meist den größten Kostenfaktor ausmacht und Cyclosporin während der Studie kostenlos zur Verfügung gestellt wurde, kann es dadurch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse in beiden Gruppen gleichermaßen gekommen sein. Dieser Einfluss ist jedoch nicht überzubewerten, da die Frage zur finanziellen Belastung nur eine von 15 Fragen war. Die Fellbeschaffenheit der Hunde beider Gruppen änderte sich laut Angaben der Besitzer im Laufe der Studie nicht wesentlich. Eine Studie an gesunden Hunden zeigte, dass die Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln, die EPA und GLA enthalten, die Fellqualität bei gesunden Hunden verbessern kann (HORROBIN, 1989). Möglicherweise stellen sich solche Effekte bei Hunden mit atopischer Dermatitis erst nach längerer Zeit ein oder sie existieren nicht in dieser Form.

Die hier gewählte Studiendauer von zwölf Wochen deckt sich mit gängigen Empfehlungen (OLIVRY et al., 2001a), welche auf der Grundlage der benötigten Zeit bis zum Erreichen stabiler Konzentrationen von PUFA im Blutserum und in der Haut getroffen wurden (CAMPBELL & DORN, 1992; CAMPBELL et al., 1995). Das Omega-6:3-Verhältnis des Original-Fettsäurenpräparates in dieser Studie war 0,8:3. Vaughn und Mitarbeiter wiesen 1994 in einer Studie nach, dass geringe im Vergleich zu höheren Omega-6:3-Verhältnissen dazu führen, dass mehr antiinflammatorisches LTB₅ und weniger proinflammatorisches LTB₄ von caninen Neutrophilen gebildet werden (VAUGHN et al., 1994). Dies könnte zu verringerten Entzündungssymptomen der Haut führen. Jedoch war das kleinste untersuchte Omega-6:3-Verhältnis bei Vaughn und Mitarbeitern 5:1, so dass keine evidenzbasierten Aussagen über noch kleinere Verhältnisse getroffen werden können. Zudem ist unklar, ob die bei gesunden Beagles gewonnenen Erkenntnisse jener Studie auf Hunde mit CAD übertragen werden können. In einer anderen Studie untersuchten Nesbitt und Mitarbeiter den Einfluss von Diäten mit verschiedenen n-6-/n-3-Verhältnissen auf die Produktion des pro-inflammatorischen PGE₂ und konnten nachweisen, dass die Diät mit dem kleinsten n-6-/n-3-Verhältnis (1:1) zu der deutlichsten Hemmung der PGE₂-Produktion führte, was möglicherweise mit einer Verringerung der Hautentzündung assoziiert ist (NESBITT et al., 2003). Allerdings spielt die n-6-Fettsäure LA eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Barrierefunktion der Haut (ZIBOH & MILLER, 1990; WRIGHT, 1991), so dass die

n-6-Fettsäuren ebenfalls nicht zu vernachlässigen sind. Momentan gibt es keinen Konsens über ein optimales Verhältnis von Omega-6- und Omega-3-Fettsäuren bei der CAD. Ebenso ist die ideale absolute Dosis der einzelnen Fettsäuren bisher ungeklärt. Mueller und Mitarbeiter konnten im Jahr 2004 keine Wechselbeziehung zwischen dem n-6-/n-3-Verhältnis oder der absoluten Aufnahme dieser Fettsäuren und der klinischen Besserung bei der CAD feststellen (MUELLER et al., 2004). Auf diesem Gebiet besteht weiterer Forschungsbedarf.

Ein mögliches Defizit der vorliegenden Studie ist, dass die teilnehmenden Studienhunde weiterhin ihr gewohntes Futter erhielten und nicht alle auf eine standardisierte Diät gesetzt wurden. Somit lässt sich anhand des Gehalts an einzelnen Fettsäurefraktionen und des n-6-/n-3-Verhältnisses des Studienpräparats keine genaue Aussage über die tatsächliche FS-Aufnahme der Hunde treffen. Es ist bekannt, dass die Gehalte an PUFA in verschiedenen Arten von Hundefutter starke Unterschiede aufweisen können (OLIVRY et al., 2001a) und vermutlich deshalb auch die absolute und relative Aufnahme der einzelnen FS bei den verschiedenen Hunden dieser Studie deutlich variierten. Eine standardisierte Diät wurde aufgrund von Compliance-Problemen nicht durchgeführt. Da jedoch jeder Hund als seine eigene Kontrolle fungierte und die Veränderungen der Werte und Dosierungen zusätzlich zwischen beiden Gruppen verglichen wurden, sollte der Einfluss nicht relevant gewesen sein. Außerdem zielte die Studie darauf ab, Informationen für praktizierende Tierärzte bereitzustellen und eine Futter-Standardisierung für alle atopischen Hunde ist unter Praxisbedingungen nicht durchführbar. Da die aufgenommene Dosis an Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren pro kg Körpergewicht im Vergleich zu ähnlichen Studien (SAEVIK et al., 2004) vergleichsweise hoch war, sollte eine gute Grundversorgung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren für alle Hunde gewährleistet gewesen sein. Jedoch wurden in der vorliegenden Studie nicht, wie von Olivry und Mitarbeitern empfohlen (OLIVRY et al., 2001a), die Serum-/Plasmalevel oder die Gehalte der Haut an PUFA gemessen. Somit kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Hundebesitzer die verordneten Dosierungen einhielten und ob die Serum-/Plasmalevel an PUFA anstiegen und mit der klinischen Verbesserung korrelierten.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren scheinen für eine alleinige Therapie der CAD nur bei einem geringen Anteil an Hunden eine ausreichende Wirkung aufzuweisen. Die Pathogenese der CAD ist ein komplexes Geschehen, das noch immer nicht

vollständig geklärt ist, ebenso wenig wie der genaue Wirkungsweg der PUFA bei dieser Erkrankung. Isolierte Mechanismen wie eine Stabilisierung der epidermalen Lipidbarriere (HANSEN & JENSEN, 1985) und eine Modulation der Eicosanoidsynthese (VAUGHN et al., 1994) wurden demonstriert, allerdings sind die direkten Effekte nicht immer vorhersehbar und PUFA wirken auch nicht bei jedem Hund mit AD. Eine Hemmung der zellulären Aktivierung von Monozyten, T-Lymphozyten und Neutrophilen durch PUFA wurde auch nachgewiesen (CALDER, 2001; STEHLE et al., 2010). Es ist aber bekannt, dass noch weitere Immunzellen an der Entstehung der CAD beteiligt sind, wie z. B. Langerhanszellen (OLIVRY et al., 1996) sowie B-Lymphozyten, die mit ihrer IgE-Produktion ebenfalls zum Geschehen beitragen (HALLIWELL & DEBOER, 2001). Es wurde gezeigt, dass PUFA zu einer Hemmung der Synthese der Zytokine TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6 und IFN- γ führen können (ENDRES et al., 1989; CAUGHEY et al., 1996; CALDER, 2001). Jedoch sind noch weitere Zytokine in das Krankheitsgeschehen involviert, wie z. B. das erst in jüngster Zeit entdeckte IL-31 (GONZALES et al., 2013). Folglich wird verständlich, dass die Wirkung der mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der AD limitiert ist, sie jedoch eine gute Möglichkeit einer unterstützenden Therapie darstellen.

5. Nebenwirkungen

Bei 10/20 Hunden (50 %) aus der Verum- und bei 9/16 Hunden (56 %) aus der Placebogruppe berichteten die Besitzer im Verlauf der Studie von Nebenwirkungen. Diese Zahlen erscheinen zunächst verhältnismäßig hoch. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich allerdings, dass diese Nebenwirkungen bei 5/20 Hunden aus der PUFA- und bei 6/16 Hunden aus der Placebogruppe bereits vor Beginn der Studie bestanden und sich davon bei nur zwei Hunden (aus der Placebogruppe) über die Studiendauer verschlechterten. Somit wird deutlich, dass die PUFA nicht der primäre Auslöser waren. Diese bereits bestehenden Nebenwirkungen beinhalteten Durchfall/weichen Kot, Hypertrichose, Schläfrigkeit, Übelkeit, Flatulenz, Erbrechen, Hypersalivation und papillomartige Hautveränderungen. Bei zwei Hunden wurden palpierbare Umfangsvermehrungen festgestellt; eine davon wurde histologisch als benigner Hodentumor diagnostiziert. Einige der genannten Symptome wie gastrointestinale Störungen, Hypertrichose und papillomartige Hautläsionen sind als charakteristische Nebenwirkungen einer Cyclosporintherapie beim Hund beschrieben (GUAGUERE et al., 2004; STEFFAN et al., 2006; KOVALIK et al., 2012b). Da die teilnehmenden

Hunde alle bereits seit mindestens acht Wochen vor der Studie mit Cyclosporin therapiert wurden, könnte darin die Ursache für die erwähnten Nebenwirkungen liegen. Jedoch kommen auch diverse unabhängige Ursachen für die aufgetretenen Symptome in Betracht. Beim Menschen wird von einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer malignen Neoplasie während einer hochdosierten Cyclosporintherapie ausgegangen (COCKBURN & KRUPP, 1989). Beim Hund scheint es kein erhöhtes Tumorrisiko bei der Standard-Dosierung von Cyclosporin für die atopische Dermatitis (5 mg/kg) im Vergleich zur übrigen Hundepopulation zu geben (DOBSON et al., 2002; RADOWICZ & POWER, 2005). Von daher erscheint es unwahrscheinlich, dass die berichteten Umfangsvermehrungen in kausalem Zusammenhang zur Cyclosporintherapie stehen.

Von Nebenwirkungen, die erstmals während der Studie auftraten, wurde bei sechs Hunden aus der Verum- (30 %) und bei vier Hunden aus der Placebogruppe (25 %) berichtet. Sie umfassten Durchfall/weichen Kot, Erbrechen, Übelkeit, Schläfrigkeit, Haarverlust, Gewichtsverlust und Seborrhö. Bei keinem der aufgetretenen Symptome ist ein direkter Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikamente bewiesen. Als Nebenwirkung von PUFA sind beim Hund milder Durchfall und vereinzelte Fälle von Pankreatitis beschrieben (SCOTT, 2001), so dass der während der Studie auftretende Durchfall damit erklärbar ist. Beim Menschen sind in einzelnen Fällen auch Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkungen erwähnt (OLENIK, 2014), gleiches gilt für das Placebopräparat Paraffinöl (FARAHMAND, 2007; RAFATI et al., 2011). Die meisten der in der vorliegenden Studie aufgetretenen Nebenwirkungen waren selbstlimitierend. Die Nebenwirkungen wurden von den Tierbesitzern als „leicht“ bis „mittel“ eingeordnet, bei einem Hund wurde die bestehende Flatulenz als „stark“ bezeichnet. Bei nur einem Hund musste aufgrund von Durchfall die Dosis des Studienmedikaments reduziert werden, bei keinem Hund musste es ganz abgesetzt werden. Da die aufgetretenen Nebenwirkungen als nicht schwerwiegend angesehen werden und teilweise ein Zusammenhang unwahrscheinlich erscheint (z. B. zweimaliges Erbrechen über die gesamte Studiendauer), kann eine Supplementierung mit PUFA als sichere Behandlungsoption der caninen atopischen Dermatitis angesehen werden. Die Ergebnisse dieser Studie legen jedoch nahe, dass es entgegen den Erwartungen bei einer kombinierten Therapie von Cyclosporin und PUFA zu einer eher höheren Inzidenz von Nebenwirkungen kommt als bei einer alleinigen Cyclosporintherapie. Allerdings traten die während der Studie neu hinzugekommenen Symptome oft nur zu Beginn der Fettsäurensupplementierung auf

und später nicht mehr. Zudem ist es möglich, dass die schrittweise Senkung der Cyclosporindosis sich erst nach einer längeren Zeit in verminderter Cyclosporin-Nebenwirkungen niederschlägt, was z. B. bei Haut- und Haarveränderungen wie kutanen papillomartigen Veränderungen und Hypertrichose nachvollziehbar erscheint. Weitere Studien von längerer Dauer sind erforderlich, um eine abschließende Aussage über die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bei einer langfristigen Kombinationstherapie von Cyclosporin und PUFA treffen zu können.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Evaluierung des cyclosporinsparenden Effektes von mehrfach ungesättigten Fettsäuren bei der caninen atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis ist eine entzündliche, mit Juckreiz verbundene Hauterkrankung, die vorwiegend durch eine genetisch bedingte Überempfindlichkeit auf Umweltallergene ausgelöst wird. Sie ist beim Hund ähnlich wie beim Menschen weit verbreitet und wird oft symptomatisch therapiert, zum Beispiel mit Cyclosporin. Cyclosporin wirkt als Calcineurin-Inhibitor und führt dadurch zu einer Herabsetzung der Expression diverser Zytokine und einer verminderten Aktivität der Immunzellen, die an der Auslösung und der Ausführung der allergischen Reaktion beteiligt sind. Dadurch erklärt sich seine potente Wirkung bei der Atopie. Da die Cyclosporintherapie jedoch kostspielig ist und verschiedene Nebenwirkungen auftreten können, sind ergänzende nebenwirkungsarme Therapien gefragt.

Eine Möglichkeit hierfür sind Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren (mehrzahl ungesättigte Fettsäuren), welche beim Menschen mit teilweise guten Ergebnissen bei der atopischen Dermatitis eingesetzt werden. Sie entfalten ihre Wirkung vermutlich durch Modulation der Eicosanoidsynthese, wobei sie mit Arachidonsäure um die Enzyme Cyclooxygenase und 5-Lipoxygenase konkurrieren, was zu einer erhöhten Produktion von antiinflammatorischen anstelle von proinflammatorischen Eicosanoiden führt. Außerdem wirken sie hemmend auf die Aktivierung von Immunzellen und stabilisieren die epidermale Lipidbarriere.

Bei der atopischen Dermatitis des Hundes zeigen mehrfach ungesättigte Fettsäuren als Monotherapie bei der Mehrzahl der betroffenen Tiere keine ausreichende Wirkung. Jedoch konnten in verschiedenen Studien prednisolon- und antihistaminikasparende Effekte nachgewiesen werden.

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob eine Supplementierung mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren zu einer Reduktion des Cyclosporinbedarfs bei atopischen Hunden führt. In diese randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie wurden 36 Hunde mit atopischer Dermatitis eingeschlossen. Die Hunde waren seit mindestens acht Wochen vor Studienbeginn stabil auf ihrer individuellen Cyclosporindosis eingestellt und erhielten täglich entweder ein

Fettsäurenpräparat mit einem Omega-3/Omega-6-Verhältnis von 3:0,8 oder ein Placebopräparat oral für zwölf Wochen. Ab Studienbeginn wurden die Hunde alle vier Wochen untersucht. Dabei wurden der Läisionsscore CADESI-03 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) bestimmt sowie der Juckreiz auf einer visuellen Juckreizskala angegeben; zusätzlich wurden die Lebensqualität, die Gesamtbeurteilung und die Fellbeschaffenheit jedes Hundes erfasst. Falls die Werte für CADESI-03 und/oder Juckreiz sich im Vergleich zum vorherigen Besuch um mind. 25 % verbessert hatten, wurde die Cyclosporindosis um ca. 25 % reduziert. Falls sich diese Werte um mind. 25 % verschlechtert hatten, wurde die Dosis entsprechend erhöht.

Die mediane tägliche Cyclosporindosis pro kg Körpergewicht sank in der Verumgruppe von 4,1 mg auf 2,6 mg und in der Placebogruppe von 3,5 auf 3,3 mg im Verlauf der Studie. Die Differenz zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p = 0,009$). Die Verbesserung des medianen Juckreiz-Wertes über die zwölf Wochen war ebenfalls signifikant stärker in der Verumgruppe ($p = 0,04$). Bei den Parametern CADESI-03, Lebensqualität und Fellbeschaffenheit sowie der Gesamtbeurteilung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen cyclosporinsparenden Effekt einer Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren-Supplementierung bei Hunden mit atopischer Dermatitis. Bei 30 % der Hunde der Verumgruppe traten während der Studie Nebenwirkungen neu auf. Diese waren hauptsächlich gastrointestinaler Natur und verliefen in der Mehrzahl der Fälle mild; die Studienmedikamente mussten bei keinem Hund abgesetzt werden. Somit lassen die Ergebnisse dieser Studie darauf schließen, dass mehrfach ungesättigte Fettsäuren als sichere Therapieoption der caninen atopischen Dermatitis angesehen werden können.

VII. SUMMARY

Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis

Atopic dermatitis is an inflammatory and pruritic skin disease that develops predominantly due to a genetically determined hypersensitivity to environmental allergens. It is common in dogs as in humans and it is often symptomatically treated, for example with cyclosporine. Cyclosporine, a calcineurin inhibitor, leads to a reduced expression of various cytokines and to a diminished activity of the immune cells that are involved in both triggering and execution of the allergic reaction explaining cyclosporine's potent beneficial effects in canine atopic dermatitis. However, cyclosporine therapy can be high-priced and various adverse effects can appear so that additional safe therapies are required.

One option are omega-3 and omega-6 fatty acids (polyunsaturated fatty acids). They are applied with partially good results in humans with atopic dermatitis. They may modulate eicosanoid synthesis as they compete with arachidonic acid for the enzymes cyclooxygenase and 5-lipoxygenase, leading to an increased production of antiinflammatory instead of proinflammatory eicosanoids. Polyunsaturated fatty acids may also inhibit cellular activation and stabilise the epidermal lipid barrier.

In canine atopic dermatitis, polyunsaturated fatty acids are not efficacious as monotherapy in most dogs. However, different studies showed prednisolone- and antihistamine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in atopic dogs.

The aim of this study was finding out if a supplementation with polyunsaturated fatty acids leads to a reduction of cyclosporine dosages in dogs with atopic dermatitis.

A randomised, double-blinded, placebo-controlled multicentre trial was conducted including 36 dogs with atopic dermatitis to evaluate the cyclosporine-sparing effect of polyunsaturated fatty acids. Dogs were stable on their individual cyclosporine dosage for at least eight weeks prior to study start and after inclusion received either a combined omega-3/omega-6 fatty acid product or placebo orally daily for 12 weeks. After the first visit, dogs were examined every four weeks and the lesion score CADESI-03 (Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index) was determined by a clinician. Pruritus, quality of life, global condition and coat quality were scored

by the owner. If the dog's CADESI-03 and/or pruritus score improved by at least 25 % compared to the previous visit, the cyclosporine dosage was decreased by approximately 25 %. If the scores deteriorated by at least 25 %, the cyclosporine dosage was increased by the same percentage.

The median daily cyclosporine dosage per kilogram body weight decreased in the active group from 4.1 mg to 2.6 mg and in the placebo group from 3.5 mg to 3.3 mg from the beginning to the end of the study. The difference between the two groups was significant ($p = 0.009$). The improvement in median pruritus score from inclusion to completion was significantly more prominent in the active group than in the placebo group ($p = 0.04$). There was no significant difference in CADESI-03 changes between both groups ($p = 0.38$). The results of this study indicate a cyclosporine-sparing effect of omega-3/omega-6 fatty acids supplementation in dogs with atopic dermatitis.

New adverse effects occurred in 30 % of the dogs of the verum group and included mainly mild gastrointestinal symptoms. The study medication did not have to be withdrawn in any dog. The results of this study suggest that polyunsaturated fatty acids are a safe therapy option of canine atopic dermatitis.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abraham W, Wertz PW, Downing DT. Linoleate-rich acylglucosylceramides of pig epidermis: structure determination by proton magnetic resonance. *J Lipid Res* 1985; 26: 761-6.

Abu-Ouf NM, Jan MM. The influence of fish oil on neurological development and function. *Can J Neurol Sci* 2014; 41: 13-8.

Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 925-46; quiz 47-8.

Archer TM, Fellman CL, Stokes JV, Pinchuk LM, Lunsford KV, Pruitt SB, Langston VC, Mackin AJ. Pharmacodynamic monitoring of canine T-cell cytokine responses to oral cyclosporine. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1391-7.

Archer TM, Boothe DM, Langston VC, Fellman CL, Lunsford KV, Mackin AJ. Oral cyclosporine treatment in dogs: a review of the literature. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1-20.

Auxilia ST, Hill PB. Mast cell distribution, epidermal thickness and hair follicle density in normal canine skin: possible explanations for the predilection sites of atopic dermatitis? *Vet Dermatol* 2000; 11: 247-54.

Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110-7.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2007) Biochemie Biochemistry <dt.>, 6. Aufl. edn. Elsevier, Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg ; München. XXXVIII, 1224 S.

Bexley J, Nuttall TJ, Hammerberg B, Fitzgerald JR, Halliwell RE. Serum anti-Staphylococcus pseudintermedius IgE and IgG antibodies in dogs with atopic dermatitis and nonatopic dogs. *Vet Dermatol* 2013; 24: 19-24 e5-6.

Bjerve KS, Fischer S, Wammer F, Egeland T. alpha-Linolenic acid and long-chain omega-3 fatty acid supplementation in three patients with omega-3 fatty acid deficiency: effect on lymphocyte function, plasma and red cell lipids, and prostanoid formation. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 290-300.

Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe GE, Rajka G, Drevon CA. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987; 117: 463-9.

Blaskovic M, Rosenkrantz W, Neuber A, Sauter-Louis C, Mueller RS. The effect of a spot-on formulation containing polyunsaturated fatty acids and essential oils on dogs with atopic dermatitis. *Vet J* 2014; 199: 39-43.

Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2011; 242: 233-46.

Bond R, Lloyd DH. A double-blind comparison of olive oil and a combination of evening primrose oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1992; 131: 558-60.

Bond R, Lloyd DH. Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1994; 134: 30-2.

Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Lowenstein H, Muller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-5.

Broughton KS, Johnson CS, Pace BK, Liebman M, Kleppinger KM. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. Am J Clin Nutr 1997; 65: 1011-7.

Burr GO, Burr MM. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. J. Biol. Chem. 1930; 86: 587-621.

Burr GO, Burr MM. Nutrition classics from The Journal of Biological Chemistry 82:345-67, 1929. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. Nutr Rev 1973; 31: 248-9.

Butler JM, Peters JE, Hirshman CA, White CR, Jr., Margolin LB, Hanifin JM. Pruritic dermatitis in asthmatic basenji-greyhound dogs: a model for human atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 33-8.

Calder PC, Yaqoob P, Harvey DJ, Watts A, Newsholme EA. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. Biochem J 1994; 300 (Pt 2): 509-18.

Calder PC, Miles EA. Fatty acids and atopic disease. Pediatr Allergy Immunol 2000; 11 Suppl 13: 29-36.

Calder PC. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. Lipids 2001; 36: 1007-24.

Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJ, Evans DJ, Dunn DC, Pentlow BD, Rolles K. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. 1978. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 1751-6.

Campbell KL, Dorn GP. Effects of oral sunflower oil and olive oil on serum and cutaneous fatty acid concentrations in dogs. Res Vet Sci 1992; 53: 172-8.

Campbell KL, Czarnecki-Maulden GL, Schaeffer DJ. Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. Am J Vet Res 1995; 56: 1465-9.

Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Jr., Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. Pediatr Dermatol 2005; 22: 192-9.

Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. Am J Clin Nutr 1996; 63: 116-22.

Chervet L, Galichet A, McLean WH, Chen H, Suter MM, Roosje PJ, Muller EJ. Missing C-terminal filaggrin expression, NFkappaB activation and hyperproliferation identify the dog as a putative model to study epidermal dysfunction in atopic dermatitis. Exp Dermatol 2010; 19: e343-6.

Choc MG. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral vs Sandimmune. Int J Dermatol 1997; 36 Suppl 1: 1-6.

Clements DN, Gear RN, Tattersall J, Carmichael S, Bennett D. Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997-2002). J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 1323-7.

Cockburn IT, Krupp P. The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporine A. J Autoimmun 1989; 2: 723-31.

Cosgrove SB, Wren JA, Cleaver DM, Martin DD, Walsh KF, Harfst JA, Follis SL, King VL, Boucher JF, Stegemann MR. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. Vet Dermatol 2013; 24: 479-e114.

DeBoer DJ, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXI): antihistamine pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 323-9.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 271-6.

DeBoer DJ, Marsella R. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XII): the relationship of cutaneous infections to the pathogenesis and clinical course of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 239-49.

DeBoer DJ, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVI): laboratory evaluation of dogs with atopic dermatitis with serum-based "allergy" tests. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 277-87.

Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JL. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 240-6.

Eichenseer M, Johansen C, Mueller RS. Efficacy of dimetinden and hydroxyzine/chlorpheniramine in atopic dogs: a randomised, controlled, double-blinded trial. *Vet Rec* 2013;

Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1067-70.

Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 265-71.

Farahmand F. A randomised trial of liquid paraffin versus lactulose in the treatment of chronic functional constipation in children. *Acta Medica Iranica* 2007; 45: 183-8.

Favrot C, Steffan J, Seewald W, Picco F. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 23-31.

Fazakerley J, Nuttall T, Sales D, Schmidt V, Carter SD, Hart CA, McEwan NA. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 179-84.

Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007; 48: 2531-46.

Fellman CL, Stokes JV, Archer TM, Pinchuk LM, Lunsford KV, Mackin AJ. Cyclosporine A affects the in vitro expression of T cell activation-related molecules and cytokines in dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 140: 175-80.

Font A, Bardagi M, Mascort J, Fondevila D. Treatment with oral cyclosporin A of a case of vesicular cutaneous lupus erythematosus in a rough collie. *Vet Dermatol* 2006; 17: 440-2.

Fradin MS, Ellis CN, Voorhees JJ. Management of patients and side effects during cyclosporine therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1265-73; discussion 73-5.

Freeman DJ. Pharmacology and pharmacokinetics of cyclosporine. *Clin Biochem* 1991; 24: 9-14.

Gil A. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory diseases. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 388-96.

Gonzales AJ, Humphrey WR, Messamore JE, Fleck TJ, Fici GJ, Shelly JA, Teel JF, Bammert GF, Dunham SA, Fuller TE, McCall RB. Interleukin-31: its role in canine pruritus and naturally occurring canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2013; 24: 48-53 e11-2.

Gregory CR, Gourley IM, Kochin EJ, Broaddus TW. Renal transplantation for treatment of end-stage renal failure in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1992; 201: 285-91.

Griffin CE, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIV): allergen-specific immunotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 363-83.

Griffin CE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIV): clinical manifestations of canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 255-69.

Grundy SA, Barton C. Influence of drug treatment on survival of dogs with immune-mediated hemolytic anemia: 88 cases (1989-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 543-6.

Guaguere E, Steffan J, Olivry T. Cyclosporin A: a new drug in the field of canine dermatology. *Vet Dermatol* 2004; 15: 61-74.

Halliwell R. Revised nomenclature for veterinary allergy. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 114: 207-8.

Halliwell RE. Atopic disease in the dog. *Vet Rec* 1971; 89: 209-14.

Halliwell RE. The localization of IgE in canine skin: an immunofluorescent study. *J Immunol* 1973; 110: 422-30.

Halliwell RE, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (III): the role of antibodies in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 159-67.

Hansen HS, Jensen B. Essential function of linoleic acid esterified in acylglucosylceramide and acylceramide in maintaining the epidermal water permeability barrier. Evidence from feeding studies with oleate, linoleate, arachidonate, columbinate and alpha-linolenate. *Biochim Biophys Acta* 1985; 834: 357-63.

Hansson H, Bergvall K, Bondesson U, Hedeland M, Torneke K. Clinical pharmacology of clemastine in healthy dogs. *Vet Dermatol* 2004; 15: 152-8.

Hardie RJ, Gregory SP, Tomlin J, Sturgeon C, Lipscomb V, Ladlow J. Cyclosporine treatment of anal furunculosis in 26 dogs. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 3-9.

Harvey RG. A blinded, placebo-controlled study of the efficacy of borage seed oil and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999; 144: 405-7.

Hijnen DJ, ten Berge O, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 85-9.

Hill PB, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IV): environmental allergens. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 169-86.

Hill PB, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (V): biology and role of inflammatory cells in cutaneous allergic reactions. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 187-98.

Hill PB, Hillier A, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (VI): IgE-induced immediate and late-phase reactions, two inflammatory sequences at sites of intradermal allergen injections. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 199-204.

Hill PB, Lo A, Eden CA, Huntley S, Morey V, Ramsey S, Richardson C, Smith DJ, Sutton C, Taylor MD, Thorpe E, Tidmarsh R, Williams V. Survey of the prevalence, diagnosis and treatment of dermatological conditions in small animals in general practice. *Vet Rec* 2006; 158: 533-9.

Hill PB, Lau P, Rybnicek J. Development of an owner-assessed scale to measure the severity of pruritus in dogs. *Vet Dermatol* 2007; 18: 301-8.

Hillier A, Griffin CE. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (I): incidence and prevalence. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 147-51.

Hillier A, DeBoer DJ. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XVII): intradermal testing. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 289-304.

Hiltunen JK, Filppula SA, Hayrin HM, Koivuranta KT, Hakkola EH. PEROXISOMAL beta-oxidation of polyunsaturated fatty acids. *Biochimie* 1993; 75: 175-82.

Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.

Holman RT, Johnson SB, Hatch TF. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 617-23.

Horrobin DF. Essential fatty acids in clinical dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1045-53.

Inman AO, Olivry T, Dunston SM, Monteiro-Riviere NA, Gatto H. Electron microscopic observations of stratum corneum intercellular lipids in normal and atopic dogs. *Vet Pathol* 2001; 38: 720-3.

Jaeger K, Linek M, Power HT, Bettenay SV, Zabel S, Rosychuk RA, Mueller RS. Breed and site predispositions of dogs with atopic dermatitis: a comparison of five locations in three continents. *Vet Dermatol* 2010; 21: 118-22.

Kainz M, Telmer K, Mazumder A. Bioaccumulation patterns of methyl mercury and essential fatty acids in lacustrine planktonic food webs and fish. *Sci Total Environ* 2006; 368: 271-82.

Kelley DS, Taylor PC, Nelson GJ, Schmidt PC, Ferretti A, Erickson KL, Yu R, Chandra RK, Mackey BE. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men. *Lipids* 1999; 34: 317-24.

Kovalik M, Mellanby RJ, Evans H, Berry J, van den Broek AH, Thoday KL. Ciclosporin therapy is associated with minimal changes in calcium metabolism in dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012a; 23: 481-e91.

Kovalik M, Thoday KL, van den Broek AH. The use of ciclosporin A in veterinary dermatology. *Vet J* 2012b; 193: 317-25.

Lamptey MS, Walker BL. A possible essential role for dietary linolenic acid in the development of the young rat. *J Nutr* 1976; 106: 86-93.

Larsen FS, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 487-94.

Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.

Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.

Lian TM, Halliwell RE. Allergen-specific IgE and IgGd antibodies in atopic and normal dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 66: 203-23.

Linek M, Boss C, Haemmerling R, Hewicker-Trautwein M, Mecklenburg L. Effects of cyclosporine A on clinical and histologic abnormalities in dogs with sebaceous adenitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 59-64.

Liu J, Farmer JD, Jr., Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-15.

Loewenstein C, Mueller RS. A review of allergen-specific immunotherapy in human and veterinary medicine. *Vet Dermatol* 2009; 20: 84-98.

Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1336-41.

MacDonald SM, Lichtenstein LM, Proud D, Plaut M, Naclerio RM, MacGlashan DW, Kagey-Sobotka A. Studies of IgE-dependent histamine releasing factors: heterogeneity of IgE. *J Immunol* 1987; 139: 506-12.

Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIII): threshold phenomenon and summation of effects. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 251-4.

Marsella R, Olivry T. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXII): nonsteroidal anti-inflammatory pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 331-45.

Marsella R, Olivry T. Animal models of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 122-33.

Marsella R. Calcineurin inhibitors: a novel approach to canine atopic dermatitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 92-7.

Marsella R, Girolomoni G. Canine models of atopic dermatitis: a useful tool with untapped potential. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2351-7.

Marsella R, Sousa CA, Gonzales AJ, Fadok VA. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 241: 194-207.

Marsh KA, Ruedisueli FL, Coe SL, Watson TDG. Effects of zinc and linoleic acid supplementation on the skin and coat quality of dogs receiving a complete and balanced diet. *Vet Dermatol* 2000; 11: 277-84.

Mathews KA, Ayres SA, Tano CA, Riley SM, Sukhiani HR, Adams C. Cyclosporin treatment of perianal fistulas in dogs. *Can Vet J* 1997; 38: 39-41.

Mayer UK, Glos K, Schmid M, Power HT, Bettenay SV, Mueller RS. Adverse effects of ketoconazole in dogs--a retrospective study. *Vet Dermatol* 2008; 19: 199-208.

Merryman-Simpson AE, Wood SH, Fretwell N, Jones PG, McLaren WM, McEwan NA, Clements DN, Carter SD, Ollier WE, Nuttall T. Gene (mRNA) expression in canine atopic dermatitis: microarray analysis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 59-66.

Morris DO, Olivier NB, Rosser EJ. Type-1 hypersensitivity reactions to Malassezia pachydermatis extracts in atopic dogs. *Am J Vet Res* 1998; 59: 836-41.

Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ, et al. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol* 1989; 121: 75-90.

Mueller RS, Bettenay SV. Long-Term Immunotherapy of 146 Dogs with Atopic Dermatitis—a retrospective Study. *Australian Veterinary Practitioner* 1996; 26: 128.

Mueller RS, Bettenay SV, Tideman L. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in southeastern Australia based on 1000 intradermal skin tests. *Aust Vet J* 2000; 78: 392-9.

Mueller RS, Bettenay SV. Evaluation of the safety of an abbreviated course of injections of allergen extracts (rush immunotherapy) for the treatment of dogs with atopic dermatitis. . *Am J Vet Res* 2001; 62: 307-10.

Mueller RS, Fieseler KV, Fettman MJ, Zabel S, Rosychuk RA, Ogilvie GK, Greenwalt TL. Effect of omega-3 fatty acids on canine atopic dermatitis. *J Small Anim Pract* 2004; 45: 293-7.

Mueller RS, Fettman MJ, Richardson K, Hansen RA, Miller A, Magowitz J, Ogilvie GK. Plasma and skin concentrations of polyunsaturated fatty acids before and after supplementation with n-3 fatty acids in dogs with atopic dermatitis. Am J Vet Res 2005a; 66: 868-73.

Mueller RS, Veir J, Fieseler KV, Dow SW. Use of immunostimulatory liposome-nucleic acid complexes in allergen-specific immunotherapy of dogs with refractory atopic dermatitis - a pilot study. Vet Dermatol 2005b; 16: 61-8.

Nagai H, Abe T, Yamaguchi I, Mito K, Tsunematsu M, Kimata M, Inagaki N. Role of mast cells in the onset of IgE-mediated late-phase cutaneous response in mice. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: S91-8.

Nesbitt GH. Canine allergic inhalant dermatitis: a review of 230 cases. J Am Vet Med Assoc 1978; 172: 55-60.

Nesbitt GH, Freeman LM, Hannah SS. Effect of n-3 fatty acid ratio and dose on clinical manifestations, plasma fatty acids and inflammatory mediators in dogs with pruritus. Vet Dermatol 2003; 14: 67-74.

Nodtvedt A, Egenvall A, Bergvall K, Hedhammar A. Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. Vet Rec 2006; 159: 241-6.

Noli C, Minafo G, Galzerano M. Quality of life of dogs with skin diseases and their owners. Part 1: development and validation of a questionnaire. Vet Dermatol 2011; 22: 335-43.

Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2003; 284: L84-9.

Novartis TG (2011) Fachinformation Atopica® 100 mg/ml Lösung zum Eingeben für Katzen

Novartis TG. Fachinformation Atopica® 100 mg, Weichkapseln für Hunde 2013a;

Novartis TG (2013b) Fachinformation Atopica® 50 mg, Weichkapseln für Hunde

Novartis TG (2013c) Fachinformation Atopica® 25 mg, Weichkapseln für Hunde

Nuttall T, Mueller R, Bensignor E, Verde M, Noli C, Schmidt V, Reme C. Efficacy of a 0.0584% hydrocortisone aceponate spray in the management of canine atopic dermatitis: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Vet Dermatol* 2009; 20: 191-8.

Nuttall T, Uri M, Halliwell R. Canine atopic dermatitis - what have we learned? *Vet Rec* 2013; 172: 201-7.

Nuttall TJ, Halliwell RE. Serum antibodies to Malassezia yeasts in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2001; 12: 327-32.

Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. Expression of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine gene transcripts in canine atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002a; 32: 789-95.

Nuttall TJ, Knight PA, McAleese SM, Lamb JR, Hill PB. T-helper 1, T-helper 2 and immunosuppressive cytokines in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2002b; 87: 379-84.

O'Marra SK, Delaforcade AM, Shaw SP. Treatment and predictors of outcome in dogs with immune-mediated thrombocytopenia. *J Am Vet Med Assoc* 2011; 238: 346-52.

Oellerich M, Armstrong VW, Schutz E, Shaw LM. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus. Update on Lake Louise Consensus Conference on cyclosporin and tacrolimus. *Clin Biochem* 1998; 31: 309-16.

Olenik A. Effectiveness and tolerability of dietary supplementation with a combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and antioxidants in the treatment of dry eye symptoms: results of a prospective study. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 169-76.

Olivry T, Moore PF, Affolter VK, Naydan DK. Langerhans cell hyperplasia and IgE expression in canine atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 579-85.

Olivry T, Naydan DK, Moore PF. Characterization of the cutaneous inflammatory infiltrate in canine atopic dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 477-86.

Olivry T, Dean GA, Tompkins MB, Dow JL, Moore PF. Toward a canine model of atopic dermatitis: amplification of cytokine-gene transcripts in the skin of atopic dogs. *Exp Dermatol* 1999; 8: 204-11.

Olivry T, Marsella R, Hillier A. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XXIII): are essential fatty acids effective? *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 347-62.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XIX): general principles of therapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001a; 81: 311-6.

Olivry T, DeBoer DJ, Griffin CE, Halliwell RE, Hill PB, Hillier A, Marsella R, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 143-6.

Olivry T, Hill PB. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (IX): the controversy surrounding the route of allergen challenge in canine atopic dermatitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2001; 81: 219-25.

Olivry T, Sousa CA. The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XX): glucocorticoid pharmacotherapy. *Vet Immunol Immunopathol* 2001b; 81: 317-22.

Olivry T, Steffan J, Fisch RD, Prelaud P, Guaguere E, Fontaine J, Carlotti DN. Randomized controlled trial of the efficacy of cyclosporine in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002a; 221: 370-7.

Olivry T, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Davidson G, Sousa CA. Cyclosporine decreases skin lesions and pruritus in dogs with atopic dermatitis: a blinded randomized prednisolone-controlled trial. *Vet Dermatol* 2002b; 13: 77-87.

Olivry T, Mueller RS. Evidence-based veterinary dermatology: a systematic review of the pharmacotherapy of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2003; 14: 121-46.

Olivry T, Dunston SM, Rivierre C, Jackson HA, Murphy KM, Peters E, Dean GA. A randomized controlled trial of misoprostol monotherapy for canine atopic dermatitis: effects on dermal cellularity and cutaneous tumour necrosis factor-alpha. *Vet Dermatol* 2003; 14: 37-46.

Olivry T, Deangelo KB, Dunston SM, Clarke KB, McCall CA. Patch testing of experimentally sensitized beagle dogs: development of a model for skin lesions of atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2006; 17: 95-102.

Olivry T, Marsella R, Iwasaki T, Mueller R. Validation of CADESI-03, a severity scale for clinical trials enrolling dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2007; 18: 78-86.

Olivry T. New diagnostic criteria for canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2010; 21: 123-6.

Olivry T, DeBoer DJ, Favrot C, Jackson HA, Mueller RS, Nuttall T, Prelaud P. Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. *Vet Dermatol* 2010a; 21: 233-48.

Olivry T, Foster AP, Mueller RS, McEwan NA, Chesney C, Williams HC. Interventions for atopic dermatitis in dogs: a systematic review of randomized controlled trials. *Vet Dermatol* 2010b; 21: 4-22.

Palmeiro BS. Cyclosporine in veterinary dermatology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43: 153-71.

Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arsecularatne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.

Paradis M, Lemay S, Scott DW. The Efficacy of Clemastine (Tavist), a Fatty Acid-containing Product (Derm Caps), and the Combination of Both Products in the Management of Canine Pruritus. *Vet Dermatol* 1991; 2: 17-20.

Paterson S. Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 1995; 36: 389-94.

Patricelli AJ, Hardie RJ, McAnulty JE. Cyclosporine and ketoconazole for the treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220: 1009-16.

Peterson AL, Torres SM, Rendahl A, Koch SN. Frequency of urinary tract infection in dogs with inflammatory skin disorders treated with ciclosporin alone or in combination with glucocorticoid therapy: a retrospective study. *Vet Dermatol* 2012; 23: 201-e43.

Picco F, Zini E, Nett C, Naegeli C, Bigler B, Rufenacht S, Roosje P, Gutzwiler ME, Wilhelm S, Pfister J, Meng E, Favrot C. A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Vet Dermatol* 2008; 19: 150-5.

Piekutowska A, Pin D, Reme CA, Gatto H, Haftek M. Effects of a topically applied preparation of epidermal lipids on the stratum corneum barrier of atopic dogs. *J Comp Pathol* 2008; 138: 197-203.

Popa I, Pin D, Remoue N, Osta B, Callejon S, Videmont E, Gatto H, Portoukalian J, Haftek M. Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Vet Res Commun* 2011; 35: 501-9.

Pucheu-Haston CM, Jackson HA, Olivry T, Dunston SM, Hammerberg B. Epicutaneous sensitization with *Dermatophagoides farinae* induces generalized allergic dermatitis and elevated mite-specific immunoglobulin E levels in a canine model of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 667-79.

Raab U, Wichmann K, Bruder M, Stander S, Wedi B, Kapp A, Werfel T. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 421-3.

Radowicz SN, Power HT. Long-term use of cyclosporine in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2005; 16: 81-6.

Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011; 19: 154-8.

Ruzicka T, Simmet T, Peskar BA, Ring J. Skin levels of arachidonic acid-derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 105-8.

Rybniček J, Lau-Gillard PJ, Harvey R, Hill PB. Further validation of a pruritus severity scale for use in dogs. *Vet Dermatol* 2009; 20: 115-22.

Ryffel B, Donatsch P, Madorin M, Matter BE, Ruttimann G, Schon H, Stoll R, Wilson J. Toxicological evaluation of cyclosporin A. Arch Toxicol 1983; 53: 107-41.

Saevik BK, Thoresen SI, Taugbol O. Fatty acid composition of serum lipids in atopic and healthy dogs. Res Vet Sci 2002; 73: 153-8.

Saevik BK, Bergvall K, Holm BR, Sajjonmaa-Koulumies LE, Hedhammar A, Larsen S, Kristensen F. A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. Vet Dermatol 2004; 15: 137-45.

Sardesai VM. Nutritional role of polyunsaturated fatty acids. J. Nutr. Biochem. 1992; 3: 154-66.

Saridomichelakis MN, Koutinas AF, Gioulekas D, Leontidis L. Canine atopic dermatitis in Greece: clinical observations and the prevalence of positive intradermal test reactions in 91 spontaneous cases. Vet Immunol Immunopathol 1999; 69: 61-73.

Sassen LM, Lamers JM, Verdouw PD. Fish oil and the prevention and regression of atherosclerosis. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8: 179-91.

Scarff DH, Lloyd DH. Double blind, placebo-controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. Vet Rec 1992; 131: 97-9.

Schafer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 1991; 96: 10-5.

Schmitz R, Atzpodien K, Schlaud M. Prevalence and risk factors of atopic diseases in German children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2012; 23: 716-23.

Scott DW, Paradis M. A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, Quebec (1987-1988). *Can Vet J* 1990; 31: 830-5.

Scott DW, Miller WH, Jr., Decker GA, Wellington JR. Comparison of the clinical efficacy of two commercial fatty acid supplements (EfaVet and DVM Derm Caps), evening primrose oil, and cold water marine fish oil in the management of allergic pruritus in dogs: a double-blinded study. *Cornell Vet* 1992; 82: 319-29.

Scott DW, Miller WH, Jr., Reinhart GA, Mohammed HO, Bagladi MS. Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid-containing commercial lamb and rice diet on pruritus in atopic dogs: results of a single-blinded study. *Can J Vet Res* 1997; 61: 145-53.

Scott DW (2001) Muller & Kirk's small animal dermatology, 6. ed. edn. Saunders, Philadelphia. XI, 1528 S. : Ill.

Senter DA, Scott DW, Miller WH, Jr. Treatment of canine atopic dermatitis with zafirlukast, a leukotriene-receptor antagonist: a single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J* 2002; 43: 203-6.

Shaw SC, Wood JL, Freeman J, Littlewood JD, Hannant D. Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1014-20.

Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 67-73.

Sherriff A, Golding J. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child* 2002; 87: 26-9.

Shimada K, Yoon JS, Yoshihara T, Iwasaki T, Nishifuji K. Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2009; 20: 541-6.

Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365-79.

Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L, Helland S, Middelfart K, Odu S, Falk ES, et al. Dietary supplementation with very long-chain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994; 130: 757-64.

Steffan J, Alexander D, Brovedani F, Fisch RD. Comparison of cyclosporine A with methylprednisolone for treatment of canine atopic dermatitis: a parallel, blinded, randomized controlled trial. *Vet Dermatol* 2003; 14: 11-22.

Steffan J, Strehlau G, Maurer M, Rohlfs A. Cyclosporin A pharmacokinetics and efficacy in the treatment of atopic dermatitis in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 231-8.

Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 1855-63.

Steffan J, Favrot C, Mueller R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of cyclosporin for the treatment of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2006; 17: 3-16.

Stehle ME, Hanczaruk M, Schwarz SC, Gobel TW, Mueller RS. Effects of polyunsaturated fatty acids on isolated canine peripheral blood mononuclear cells and cytokine expression (IL-4, IFN-gamma, TGF-beta) in healthy and atopic dogs. *Vet Dermatol* 2010; 21: 112-7.

Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.

Stubbs CD, Smith AD. The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. *Biochim Biophys Acta* 1984; 779: 89-137.

Sugarman JL. The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 108-14.

Taugbol O, Baddaky-Taugbol B, Saarem K. The fatty acid profile of subcutaneous fat and blood plasma in pruritic dogs and dogs without skin problems. *Can J Vet Res* 1998; 62: 275-8.

Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.

Thelen A, Mueller RS, Linek M, Peters S, Stechmann K, Steffan J. Influence of food intake on the clinical response to cyclosporin A in canine atopic dermatitis. *Vet Rec* 2006; 159: 854-6.

Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature* 1999; 402: B24-30.

Umetsu DT, DeKruyff RH. TH1 and TH2 CD4+ cells in human allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 1-6.

van den Borne BE, Landewe RB, Houkes I, Schild F, van der Heyden PC, Hazes JM, Vandenbroucke JP, Zwinderman AH, Goei The HS, Breedveld FC, Bernelot Moens HJ, Kluin PM, Dijkmans BA. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporin A-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1930-7.

Vaughn DM, G.A. R, S.F. S. Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. . Vet Dermatol 1994; 5: 163-73.

Venkataramanan R, Wang CP, Habucky K, Ptachcinski RJ, Burkart GJ, Koneru B, Baker R, Todo S, Starzl TE. Species-specific cyclosporine metabolism. Transplant Proc 1988; 20: 680-3.

Walsh GA, Richards KL, Douglas SD, Blumenthal MN. Immunoglobulin E anti-Staphylococcus aureus antibodies in atopic patients. J Clin Microbiol 1981; 13: 1046-8.

Wang G, Savinko T, Wolff H, Dieu-Nosjean MC, Kemeny L, Homey B, Lauerman AI, Alenius H. Repeated epicutaneous exposures to ovalbumin progressively induce atopic dermatitis-like skin lesions in mice. Clin Exp Allergy 2007; 37: 151-61.

Wang LF, Lin JY, Hsieh KH, Lin RH. Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant Th2-like response with high IgE production in mice. J Immunol 1996; 156: 4077-82.

WDT. Omega-3 Support. 2012: <http://www.fuetternundfit.de/Hunde/Herz-Hunde/Omega-3-Support.html>. 2014-07-31.

Welle MM, Olivry T, Grimm S, Suter M. Mast cell density and subtypes in the skin of dogs with atopic dermatitis. J Comp Pathol 1999; 120: 187-97.

Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 2000; 208: 7-11.

Wilkie JS, Yager JA, Eyre P, Parker WM. Morphometric analyses of the skin of dogs with atopic dermatitis and correlations with cutaneous and plasma histamine and total serum IgE. Vet Pathol 1990; 27: 179-86.

Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 947-54 e15.

Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383-96.

Wood SH, Clements DN, Ollier WE, Nuttall T, McEwan NA, Carter SD. Gene expression in canine atopic dermatitis and correlation with clinical severity scores. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 27-33.

Wright S, Burton JL. Oral evening-primrose-seed oil improves atopic eczema. *Lancet* 1982; 2: 1120-2.

Wright S. Essential fatty acids and the skin. *Br J Dermatol* 1991; 125: 503-15.

Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 71-8.

Ziboh VA, Chapkin RS. Metabolism and function of skin lipids. *Prog Lipid Res* 1988; 27: 81-105.

Ziboh VA, Miller CC. Essential fatty acids and polyunsaturated fatty acids: significance in cutaneous biology. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 433-50.

Zollner N, Tato F. Fatty acid composition of the diet: impact on serum lipids and atherosclerosis. *Clin Investig* 1992; 70: 968-1009.

Zur G, Ihrke PJ, White SD, Kass PH. Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992-1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Vet Dermatol* 2002; 13: 89-102.

IX. ANHANG**1. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Strukturformel von Cyclosporin.....	25
Abbildung 2: Wirkungsmechanismus von Cyclosporin.....	26
Abbildung 3: Konversion der Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren und Bildung von Eicosanoiden.....	40
Abbildung 4: Anpassungen des Intervalls der Cyclosporingabe je Hund abhängig von Veränderungen der Werte von CADESI-03 und/oder Juckreiz.....	62
Abbildung 5: Altersverteilung der an der Studie teilnehmenden Hunde.....	63
Abbildung 6: Mediane Cyclosporindosis in mg/kg Körpergewicht/Tag in der Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen....	67
Abbildung 7: Mediane CADESI-03-Werte in der Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen.....	69
Abbildung 8: Mediane Juckreiz-Werte in cm in der Verum- und Placebogruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie in Wochen.....	70

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bedeutende Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren.....	37
Tabelle 2: Inhaltsstoffe von Atopica®.....	54
Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für Atopica®	56
Tabelle 4: Inhaltsstoffe und Fettsäurezusammensetzung von Omega-3-Support®.....	56
Tabelle 5: Verwendete Materialien.....	57
Tabelle 6: Anzahl der verschiedenen Hunderassen in der Studie.....	64
Tabelle 7: Individuelle Cyclosporindosen der Hunde in der Verum (V)- und Placebo (P) Gruppe.....	66
Tabelle 8: Werte der Cyclosporindosis in mg/kg Körpergewicht/Tag in der Verum (V-) und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie.....	67
Tabelle 9: CADESI-03-Werte in der Verum (V-) und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie.....	68
Tabelle 10: Juckreizwerte in cm in der Verum (V-) und Placebo (P)-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie.....	70

**3. Werte für CADESI-03, Juckreiz und Cyclosporindosis
der einzelnen Hunde in der Verum (V)- und
Placebo (P)-Gruppe**

CADESI-03 V Tag 0	CADESI-03 V Woche 12	CADESI-03 P Tag 0	CADESI-03 P Woche 12
31	12	11	10
15	2	2	14
54	78	50	110
49	35	0	0
33	12	21	
0	0	17	24
2	0	89	14
24	20	2	2
0	0	12	6
13	4	65	47
0	0	105	105
12	0	166	
65	7	30	26
32	36	46	4
15	14	16	26
4	4	17	50
15	52		
13	7		
14	4		
14	5		

Juckreiz V (cm)	Juckreiz V (cm)	Juckreiz P (cm)	Juckreiz P (cm)
Tag 0	Woche 12	Tag 0	Woche 12
5.4	5.3	3.3	5.3
0.0	1.5	3.0	6.6
7.7	7.6	8.5	9.0
5.2	5.7	1.3	5.3
3.2	3.0	5.7	
3.1	3.0	1.3	1.5
5.8	0.0	3.0	1.7
4.3	3.6	3.2	7.3
0.0	0.0	5.1	7.3
4.3	3.5	1.7	1.7
7.1	0.0	7.6	7.7
1.8	0.0	5.3	
4.1	1.1	4.9	5.2
6.3	7.4	2.2	0.3
0.4	1.6	1.2	1.5
6.3	5.0	3.1	3.2
0.0	6.7		
0.0	2.0		
6.3	5.5		
2.1	0.0		

Cyclosporin V (mg/kg/Tag) Tag 0	Cyclosporin V (mg/kg/Tag) Woche 12	Cyclosporin P (mg/kg/Tag) Tag 0	Cyclosporin P (mg/kg/Tag) Woche 12
4.35	4.35	5.13	5.13
1.59	1.27	4.55	4.55
3.85	3.85	3.66	3.66
6.25	4.69	1.00	1.67
1.94	1.45	4.35	
0.89	0.89	3.53	3.53
2.27	1.14	4.44	2.22
4.59	3.44	1.92	1.92
4.55	1.82	1.30	3.03
1.43	1.11	5.00	5.00
2.08	2.08	2.86	2.86
7.00	3.00	4.29	
1.79	1.79	4.00	4.0
4.88	4.88	0.99	0.63
4.84	3.63	3.47	2.78
4.72	3.54	4.17	4.17
4.55	4.54		
2.17	2.17		
3.29	3.29		
4.88	1.95		

4. Einverständniserklärung des Besitzers

Hiermit bestätige ich, dass ich über die Studie „Cyclosporinsparende Effekte von oralen Fettsäuren bei caniner atopischer Dermatitis“ aufgeklärt wurde. Mir ist bewusst, dass mein Hund an einem klinischen Versuch teilnimmt, bei dem es eine Placebogruppe gibt. In dieser Studie wird untersucht, ob durch oral verabreichte Fettsäuren (Omega-3 Support® von WDT) bei Hunden mit atopischer Dermatitis die Cyclosporindosis reduziert werden kann. Ich wurde über potentielle Risiken (selten Nebenwirkungen gastrointestinaler Natur wie Durchfall oder Erbrechen) und Nutzen der Studie (Verbesserung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bei Allergien) informiert. Ich erkläre, dass ich im Rahmen der mir zur Verfügung stehenden Möglichkeiten die Vorgaben der Studie erfüllen werde. Ich werde die Termine einhalten (vier Besuche in drei Monaten) und die Medikamente regelmäßig, wie laut Studienprotokoll vorgeschrieben, verabreichen.

Die Medikamente Atopica®, das Studienmedikament und das Spot-on-Präparat Prac-Tic® sowie die Kontrollbesuche im Rahmen der Studie sind für mich kostenlos, solange ich den Anforderungen der Studie nachkomme. Falls mein Hund sich in der Placebogruppe befindet, bekommt er das Original-Fettsäurenprodukt nach der Studie für 3 Monate gratis. Mir ist bewusst, dass ich die restliche antiallergische Medikation meines Hundes während der Studie nicht verändern darf. Kosten für Tests und Behandlungen, die nicht Teil des Studienprotokolls sind, werden nicht übernommen. Andere Medikamente, die nötig sind, um die allergische Hauterkrankung meines Hundes zu kontrollieren, z. B. Antihistaminika, Kortison oder Shampoos, muss ich selbst bezahlen. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich, falls ich die Studie abbreche, für die Besuche und die Medikamente nachwirkend finanziell aufkommen muss.

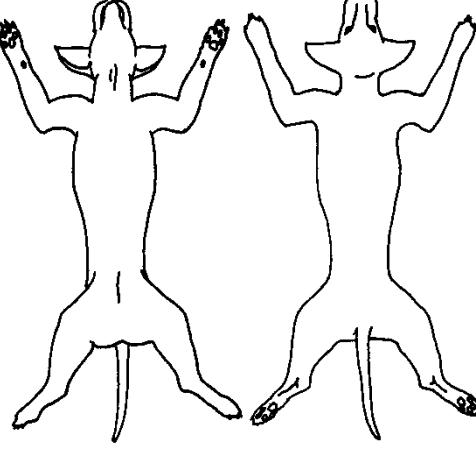
Ich bin mit den hier genannten Bedingungen einverstanden.

Name des Besitzers:
Name des Tieres:
Datum, Unterschrift des Besitzers:
Datum, Unterschrift des Zeugen:

5. Überblick über die monatliche Medikation

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>
<u>Antihistaminika (Name und Dosierung):</u>	
<u>Glukokortikoide (Name und Dosierung):</u>	
<u>Cyclosporin (Name und Dosierung):</u>	
<u>Shampoos (Name und Dosierung):</u>	
<u>Antibiotika (Name und Dosierung):</u>	
<u>Antimykotika (Name und Dosierung):</u>	
<u>Anderes (bitte spezifizieren):</u>	

6. Untersuchungsergebnisse

<u>Name des Besitzers:</u>		
<u>Name des Hundes:</u>		
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>	
<u>Momentane Läsionen:</u>		
 ventral dorsal		<u>Erythem</u>
		<u>Papeln</u>
		<u>Pusteln</u>
		<u>Alopezie</u>
		<u>Hyperpigmentierung</u>
		<u>Lichenifikation</u>
<u>Andere:</u>		

7. CADESI-03

<u>Name des Besitzers:</u>							
<u>Name des Hundes:</u>							
<u>Nummer:</u>			<u>Datum:</u>				
SITE \\ CLINICAL SIGNS			Erythema	Lichenification	Excoriations	Alopecia	TOTAL
Face	Preauricular						
	Periocular						
	Perilabial						
	Muzzle						
	Chin						
Head	Dorsal						
Ear Pinna	Left	Convex					
		Concave					
	Right	Convex					
		Concave					
Neck	Dorsal						
	Ventral						
	Lateral	Left					
		Right					
Axilla	Left						
	Right						
Sternum							
Thorax	Dorsal						
	Lateral	Left					
		Right					
Inguinal	Left						
	Right						
Abdomen							
Lumbar	Dorsal						
Flank	Left						
	Right						
Front Limb	Left	Medial					
		Lateral					
		Antebrachial Flexure					
		Carpal Flexure					
	Right	Medial					
		Lateral					
		Antebrachial Flexure					
		Carpal Flexure					
Front Foot	Left	Metacarpal Flexure					
		Dorsal Metacarpal					
		Palmar					
		Dorsal Interdigital					
	Right	Metacarpal Flexure					
		Dorsal Metacarpal					
		Palmar					
		Dorsal Interdigital					
Hind Limb	Left	Medial					
		Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
	Right	Medial					
		Lateral					
		Stifle Flexure					
		Tarsal Flexure					
Hind Foot	Left	Metatarsal Flexure					
		Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
	Right	Metatarsal Flexure					
		Dorsal Metatarsal					
		Plantar					
		Dorsal Interdigital					
Perianal							
Perigenital							
Tail	Ventral						
	Dorsal						

grade each sign at each location as follows: 0 (none), 1 (mild), 2, 3 (moderate), 4, 5 (severe)

TOTAL Score (1240 maximum)

8. Juckreizskala

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

Bitte beurteilen Sie den durchschnittlichen Juckreiz ihres Hundes auf einer Skala von 0 bis 10.

Der Juckreiz selbst kann sich manifestieren als Kratzen, Beißen, Kauen, Lecken, Reiben und Knabbern.

- | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| Extremer Juckreiz / praktisch ununterbrochen
Trotz Ablenkung Juckreiz vorhanden; auch im Untersuchungsraum (der Hund muss mit einem Halskragen vom Kratzen abgehalten werden) | Starker Juckreiz / über lange Zeitperioden
Juckreiz auch in der Nacht (falls beobachtet) und auch während dem Fressen, Spielen, oder Spazieren gehen | Mittelgradiger Juckreiz / mehrere Episoden
Juckreiz auch in der Nacht (falls beobachtet) jedoch nicht beim Fressen, Spielen oder Spazieren gehen | Milder Juckreiz / leichtgradig erhöht
Kein Juckreiz in der Nacht und während dem Fressen, Spielen oder Spazieren gehen | Extrem milder Juckreiz / nur ganz vereinzelt wahrzunehmen
Der Juckreiz ist nur leichtgradig erhöht im Vergleich zum normalen Lecken und Kratzen | Normaler Hund – ich glaube nicht, dass Juckreiz ein Problem darstellt |
|--|--|--|--|--|---|

9. Änderung der Cyclosporindosis (ab dem 2. Besuch)

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>
Bisherige Cyclosporindosis:	

Verbesserung seit dem letzten Besuch

- Reduktion der Punktzahl des CADESI um mind. 25%: ja nein
- Verminderung des Juckreizes um mind. 25%: ja nein

Verschlechterung seit dem letzten Besuch

- Erhöhung der Punktzahl des CADESI um mind. 25%: ja nein
- Zunahme des Juckreizes um mind. 25%: ja nein

Cyclosporindosis ab jetzt: _____

10. Fragebogen zur Lebensqualität von Hunden mit Hauterkrankungen und deren Besitzern

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

Der Fragebogen befasst sich mit der Auswirkung der Krankheit Ihres Hundes auf seine Lebensqualität und auf die seiner Besitzer. Bitte lesen Sie die Fragen gründlich und wählen Sie nur eine einzige Antwort aus.

1. Wie schwerwiegend und störend ist die Krankheit Ihres Hundes?

überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

2. Wie stark ist der Einfluss der Krankheit Ihres Hundes auf sein Verhalten und/oder seine Stimmung? (Er ist ruhiger, nervöser, aggressiver etc.)

überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

3. Wie sehr wird der Schlaf Ihres Hundes durch seine Krankheit gestört?

überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

4. Wie sehr wird die Futteraufnahme Ihres Hundes durch die Krankheit gestört? (Er hat keinen Appetit, er kratzt sich während der Mahlzeiten, er mag kein Spezialfutter etc.)

überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

5. Wie stark werden Spiel- oder Arbeitsaktivitäten Ihres Hundes durch die Krankheit beeinflusst? (Er ist träger, nervöser, verspürt Juckreiz etc.)

überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

6. Wie stark beeinflusst die Krankheit Ihres Hundes seine Beziehung zu Ihnen, zu anderen Familienmitgliedern oder anderen Hunden?
(Durch Stimmungsschwankungen, das Vorhandensein von Hautveränderungen etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
7. Wie sehr hat die Krankheit Ihres Hundes seine üblichen Lebensgewohnheiten verändert? (Z. B. Wechsel des Platzes, wo er schlafen/sich aufhalten/essen darf, Spaziergänge etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
8. Wie sehr wird der Hund durch die Anwendung von Therapien gestört?
(Shampoos, Sprays, Tabletten, Injektionen, Ohrreinigung, Ohrtropfen etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
9. Geht Ihnen viel Zeit für die Krankheit Ihres Hundes verloren?
(Anwendung von Therapien, Shampooieren, Saubermachen, Kochen, Tierarztbesuche etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
10. Wie sehr ermüdet die Krankheit Ihres Hundes Sie? (Zusätzliches Saubermachen, Kochen, Shampooieren etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
11. Wie sehr werden Ihre üblichen Aktivitäten und/oder die Ihrer Familie durch die Krankheit Ihres Hundes gestört? (Freizeit, Urlaub, Spaziergänge, Arbeit, Jagen etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

12. Wie sehr beeinflusst die Krankheit Ihres Hundes Ihre Geldausgaben?
(Behandlungskosten, Tierarztkosten etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
13. Wie sehr belastet die Krankheit Ihres Hundes Sie seelisch? (Schuldgefühle, Gefühl der Machtlosigkeit, Bedauern, Sorge, Belästigung, Ekel, Ärger, Frustration etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
14. Wie viel körperliches Unbehagen verspüren Sie aufgrund der Krankheit Ihres Hundes? (Geruchsbelästigung, Gefühl der Unsauberkeit zu Hause, ästhetische Beeinträchtigung etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark
15. Wie sehr beeinflusst die Krankheit Ihres Hundes die Beziehung zwischen Familienmitgliedern? (Zwischen Ehepartnern, zwischen Eltern und Kindern, die Beziehung zu Verwandten und Freunden etc.)
- überhaupt nicht ein wenig ziemlich stark sehr stark

11. Fellbeschaffenheit

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

Wie würden Sie das Fell Ihres Hundes beschreiben?

- Stumpf, matt (-1)
- Kaum glänzend (0)
- Leicht glänzend (1)
- Deutlich glänzend (2)
- Fettig (-1)

12. Gesamtbeurteilung, Aktivität und Vitalität (ab dem zweiten Besuch)

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

1. Bitte beurteilen Sie den Gesamtzustand Ihres Hundes im Vergleich zum letzten Besuch:

- Verschlechterung (-1)
- keine Veränderung (0)
- leichte Verbesserung (1)
- zufriedenstellende Verbesserung (2)
- vollständiger Rückgang der Symptomatik (3)

2. Bitte beurteilen sie die Aktivität und Vitalität ihres Hundes im Vergleich zum letzten Besuch:

- Verschlechterung (-1)
- keine Veränderung (0)
- leichte Verbesserung (1)
- starke Verbesserung (2)

13. Nebenwirkungen

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

1. Hat Ihr Hund Nebenwirkungen auf die verabreichten Medikamente in den letzten 4 Wochen gezeigt?

Ja Nein

2. Welche Nebenwirkungen haben Sie bemerkt?

Durchfall Erbrechen Übelkeit

Andere, bitte genauer:

3. Wie stark waren die Nebenwirkungen ausgeprägt?

leicht mittel stark

4. Ergänzungen:

14. Art und Menge des Futters

<u>Name des Besitzers:</u>	
<u>Name des Hundes:</u>	
<u>Nummer:</u>	<u>Datum:</u>

Welches Futter bekam Ihr Hund im letzten Monat zu fressen?

(Kommerzielles Futter: bitte linke Spalte ausfüllen,
selbstgekocht: bitte rechte Spalte ausfüllen)

<input type="checkbox"/> Kommerzielles Futter	<input type="checkbox"/> Selbstgekochte Diät
<input type="checkbox"/> Trockenfutter oder <input type="checkbox"/> Feuchtfutter	<input type="checkbox"/> Bestandteile:
<input type="checkbox"/> Marke:	
<input type="checkbox"/> Hauptbestandteile (z. B. Lamm und Reis, hydrolysierte Proteine...):	<input type="checkbox"/> Ergänzung (z. B. Vitamin-Mineralstoff-Pulver):
<input type="checkbox"/> Durchschnittliche tägliche Menge des aufgenommenen Hauptfutters:	<input type="checkbox"/> Durchschnittliche tägliche Menge des aufgenommenen Hauptfutters: <input type="checkbox"/> Bestandteil 1: _____ <input type="checkbox"/> Bestandteil 2: _____ <input type="checkbox"/> Bestandteil 3: _____
<input type="checkbox"/> Zusätzliches Futter (z. B. Leckerli, Kauknochen...): <input type="checkbox"/> Marke und Art:	<input type="checkbox"/> Zusätzliches Futter (z. B. Leckerli, Trockenfleisch...): <input type="checkbox"/> Marke/ Art:
<input type="checkbox"/> Durchschnittliche tägliche Menge an Zusatzfutter :	<input type="checkbox"/> Durchschnittliche tägliche Menge an Zusatzfutter:

X. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ralf Mueller für seine stets uneingeschränkte Unterstützung, seine immens schnellen Antworten zu jeder Tages- und Nachtzeit aus allen Ecken und Enden der Welt, seine Menschlichkeit und seine stets positive und motivierende Art bedanken. Durch diese großartige Betreuung, seine unkomplizierten Lösungsvorschläge in kürzester Zeit und sein immer offenes Ohr hat die Arbeit an der Promotion und in seinem Team jederzeit Freude bereitet und mich sowohl fachlich als auch persönlich sehr weitergebracht.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Katrin Hartmann bedanken, die es mir ermöglicht hat, meine Doktorarbeit an der Medizinischen Kleintierklinik anzufertigen.

Mein herzlicher Dank gilt außerdem der Firma Novartis, die meine Studie finanziell unterstützt hat und die Präparate Atopica® und Prac-Tic® zur Verfügung gestellt hat. Auch bei der Firma WDT möchte ich mich herzlich für die freundliche Bereitstellung von Omega-3 Support® und dem Placebopräparat bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Monika Linek, Frau Dr. Christine Löwenstein, Frau Dr. Anja Röthig, Herrn Dr. Emmanuel Bensignor, Frau Dr. Kerstin Wildermuth und Herrn Brett Wildermuth, Frau Dr. Sonya Bettenay und Frau Dr. Katharina Glos, Frau Dr. Claudia Nett, Frau Dr. Lucia Panakova und Herrn Dr. Sebastian Schleifer für das Sammeln von Studienpatienten und die immer sehr engagierte und freundliche Zusammenarbeit.

Ein großer Dank geht auch an die an der Studie teilnehmenden Hunde und ihre Besitzer.

Sehr herzlich möchte ich mich beim gesamten Team der Dermatologie der Medizinischen Kleintierklinik bedanken. Vielen Dank für eure Hilfe bei den Studienpatienten; die Arbeit mit euch hat stets unheimlich viel Spaß gemacht ebenso wie die diversen freizeitlichen Aktivitäten.

Besonderer Dank geht an die Residents Frau Dr. Janine Claßen, Herrn Dr. Stefan Hobi, Herrn Christoph Klinger und Frau Dr. Cornelia Johansen für das unermüdliche Ausfüllen der CADESIs und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Vielen Dank an Frau Amelie von Voigts-Rhettz, auf deren Hilfe man sich stets verlassen konnte. Vielen Dank an Maritta von Silva-Tarouca, Florian Seckerdieck, Tanja Pfeiffer, Veronika Bayerl, Iris Wagner, Martina Eichenseer, Susanne Edhofer, Berrett Dengler, Stefanie Mallmann und Theresa Raizner – ihr seid einfach super!!

Ein ganz herzlicher Dank geht an meine Mutter und Thomas Jürgens, die mich in allem immer unglaublich unterstützt haben und mir mit unerschöpflicher Geduld zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Oma und meinem Opa, die alles für mich getan haben und denen ich unendlich dankbar bin.

Vielen Dank an Johannes für die Hilfe.