

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

Evaluierung eines Scoringsystems für canine Demodikose.

von Berrett Nicola-Gesa Dengler

aus Lüneburg

München 2020

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

Lehrstuhl: Dermatologie

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

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

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

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Nikolai T. Siegel

Tag der Promotion: 25.Juli.2020

Für Schwester Anni und meine Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Demodikose.....	3
1.1.	Historischer Hintergrund der <i>Demodex</i> -Milbe	3
1.2.	Taxonomie der <i>Demodex</i> -Milbe.....	5
1.3.	Aufbau der <i>Demodex</i> -Milbe	5
1.4.	Entwicklungszyklus der <i>Demodex</i> -Milbe	6
1.5.	Lebensweise und Vorkommen der <i>Demodex</i> -Milbe.....	7
1.6.	Pathogenese der caninen Demodikose	8
1.6.1.	Kontrolle der <i>Demodex</i> -Population bei gesunden Hunden.....	9
1.6.2.	Die Rolle der Genetik bei juveniler generalisierter Demodikose	10
1.6.3.	Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Demodikose	11
1.6.4.	T-Zell-Erschöpfung bei caniner Demodikose.....	14
1.6.5.	Oxidativer Stress bei caniner Demodikose	16
1.6.6.	Pathogene Mechanismen der <i>Demodex</i> -Milbe und deren Einfluss auf die Haut.....	17
1.6.7.	Sekundärinfektionen bei caniner Demodikose	18
1.7.	Übertragungsweg	19
1.8.	Klinik der caninen Demodikose.....	19
1.8.1.	Lokalisierte Demodikose	20
1.8.2.	Generalisierte Demodikose	20
1.8.3.	Juvenile Demodikose	21
1.8.4.	Adulte Demodikose	21
1.8.5.	Sonderform: Otodemodikose	22
1.8.6.	Sonderform: Pododemodikose	22
1.9.	Diagnose der Demodikose	22
1.9.1.	Tiefes Hautgeschabsel	23
1.9.2.	Trichogramm.....	24
1.9.3.	Klebeband-Quetschmethode	24
1.9.4.	Hautbiopsie	25
1.9.5.	Polymerase-Kettenreaktion.....	26
1.9.6.	Feinnadelaspiration	26

1.9.7.	Abklatschpräparat	26
1.9.8.	Standardized skin surface biopsy	27
1.9.9.	Bewertung der einzelnen Methoden in Bezug auf den Hund	27
1.10.	Therapie der caninen Demodikose.....	28
1.10.1.	Amitraz	29
1.10.2.	Makrozyklische Laktone.....	30
1.10.2.1.	Ivermectin	30
1.10.2.2.	Doramectin.....	31
1.10.2.3.	Selamectin.....	31
1.10.2.4.	Milbemycinoxim.....	32
1.10.2.5.	Moxidectin	32
1.10.3.	Isoxazoline	32
1.10.3.1.	Fluralaner	33
1.10.3.2.	Sarolaner	34
1.10.3.3.	Afoxolaner	34
1.10.4.	Antimikrobielle Therapie.....	35
1.10.5.	Immunsuppressive Medikamente	36
1.10.6.	Therapiemonitoring.....	36
1.10.7.	Therapiedauer	37
1.10.8.	Therapieversagen/Rezidive.....	37
1.11.	Prognose.....	37
1.12.	Zucht	38
1.13.	Demodikose bei anderen Säugetieren	38
1.13.1.	Humane Demodikose.....	38
1.13.2.	Feline Demodikose	39
1.13.3.	Bovine Demodikose.....	39
1.13.4.	Demodikose der Maus	39
2.	Klinische Scoringsysteme	40
2.1.	Wofür werden klinische Scoringsysteme benötigt?.....	40
2.2.	Was sollten klinische Scoringsysteme beinhalten?.....	41
2.3.	Beispiele für Scoringsysteme in der Tiermedizin	42
2.3.1.	Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index	42
2.3.2.	Canine Atopic Dermatitis Lesion Index	43

III.	MATERIAL UND METHODEN	45
1.	Material.....	45
1.1.	Patienten.....	45
1.1.1.	Beurteiler /Bewerter	45
1.1.2.	Scoring Sheet	46
1.1.2.1.	Erläuterungen der anatomischen Areale	46
1.1.2.2.	Erläuterungen der im Bewertungsscore angewandten klinischen Läsionen	46
1.1.2.2.1.	Läsionen zur Bewertung von akutem Geschehen	46
1.1.2.2.2.	Läsionen zur Bewertung von chronischem Geschehen	47
1.1.3.	Datensammlung	47
1.1.4.	Statistik	47
IV.	ERGEBNISSE.....	49
1.	Patienten	49
2.	Übereinstimmung der Bewerter	49
3.	Zusammenhang der Bewertungen mit der Anzahl der Demodex Milben	52
4.	Sensibilität gegenüber Veränderungen.....	55
5.	Unterschied zwischen Besuchen und Milbenzahl	57
V.	DISKUSSION.....	61
1.	Entwicklung des Bewertungsbogens	61
2.	Übereinstimmung der Bewerter	61
3.	Milben vs. Bewerter	62
4.	Sensitivity of change	63
5.	Überprüfung der einzelnen Kriterien eines objektiven Bewertungsscore nach Charman et al. 2012.....	64
5.1.	Validität.....	64
5.2.	Inhaltsvalidität.....	64
5.3.	Konstruktvalidität	65
5.4.	Maßstab der Validität.....	65

5.5.	Reliabilität.....	66
5.6.	Konsistenz.....	66
5.7.	Empfindlichkeit.....	66
5.8.	Praktikabilität.....	66
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	69
VII.	SUMMARY.....	71
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS.....	73
IX.	ANHANG.....	91
X.	DANKSAGUNG.....	95

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ALS	Antilymphozytenserum
Ca	Zirka
CADESI	Canine Atopic Dermatitis extent and severity Index
CADLI	Canine Atopic Dermatitis Lesion Index
CD	Cluster of differentiation
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
°C	Grad Celcius
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dr.med.vet.	Doktor der Veterinärmedizin
Dr.med.vet.habil	Habilitierter Doktor der Veterinärmedizin
et al	et alii
GABA	Gamma Aminobuttersäure
h	Stunde
IL	Interleukin
Kg	Kilogramm
MDR1	Multi-Drug-Resistance Genes-1
mg	Milligramm
ml	Milliliter
min	Minuten
mm	Millimeter
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
STAT 6	Signal transducer and activator of transcription 6
TLR	Toll-like-receptor
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent

I. EINLEITUNG

Die canine Demodikose ist eine Erkrankung die durch ein zu hohes Vorkommen von *Demodex*-Milben gekennzeichnet ist. Bei der *Demodex*-Milbe handelt es sich um einen Ektoparasiten der als normaler Kommensale auf der Haut lebt. Im deutschen Sprachgebrauch wird sie als Haarbalgmilbe bezeichnet. Es gibt verschiedene *Demodex*-Arten die bei unterschiedlichen Spezies vorkommen und in den Haarfollikeln und Talgdrüsen vorkommen. Sie ernähren sich von Talg und Zelldetritus.

Die Krankheitsursache ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es scheint aber eine spezifische Fehlfunktion der T-Zellen eine wichtige Rolle zu spielen (CASWELL et al., 1997; FERRER et al., 2014; MUELLER et al., 2020).

Die Symptome der caninen Demodikose sind vielfältig. Man unterscheidet eine generalisierte von einer lokalisierten, und eine juvenile von einer adulten Demodikose. Innerhalb dieser vier großen Unterscheidungen sind die klinischen Symptome sehr vom individuellen Patienten abhängig. Die Bandbreite dieser Symptome befindet sich zwischen lokalen Hautirritationen mit geringem Fellverlust und Juckreiz, bis hin zu hochgradig lebensbedrohlich erkrankten Patienten mit Septikämien aufgrund von Sekundärinfektionen (MUELLER, 2004).

Eine große Problematik im Bereich des wissenschaftlichen Arbeitens liegt daran, vergleichbare Testsysteme zu entwickeln. Hierfür benötigt man Testschemata die möglichst objektiv sind. Bei einer Blutuntersuchung für Nierenwerte hat man ein eindeutiges Ergebnis, einen festen Zahlenwert. In der Dermatologie ist zum Beispiel (z.B.) der Juckreiz ein wichtiges klinisches Symptom. Dieses Symptom ist jedoch schwer objektiv zu beurteilen. Eine zusätzliche Herausforderung in der Tiermedizin ist die Kommunikation mit dem Patienten. Da der Patient viele Symptome in der Sprechstunde nicht zeigt, muss hierbei der Besitzer die Kommunikation übernehmen. Stark beeinflusst wird dies durch die Bindung zwischen Hund und Halter. So kann bei einem Hund, der in der Wohnung lebt, möglicherweise früher ein unangenehmer Juckreiz festgestellt werden als bei einem Hund in Zwingerhaltung. Visuelle Analogskalen wurden beim Hund für die Bewertung von Pruritus validiert (HILL et al., 2007) und versuchen, eine solche

Pruritusbewertung so gut als möglich zu standardisieren und besser zwischen verschiedenen Populationen vergleichen zu können. Ein zusätzliches Hilfsmittel stellen Bewertungsschemata dar, die durch den behandelnden Tierarzt erfolgen können. Im Fall der caninen Atopie wurden bereits verschiedene Scoringsysteme entwickelt. Diese Systeme beziehen sich auf die Veränderungen die mit bloßem Auge auf der Haut des Patienten festgestellt werden können. Diese Bewertungen wurden von verschiedenen Ärzten an demselben Patienten durchgeführt um die Interobserver Variabilität zu bestimmen (Olivry CADESI, Plant CADLI). Das Ergebnis dieser Scores kann dann mit dem anderer Patienten verglichen und so zu Studienzwecken genutzt werden. (OLIVRY et al., 2008; FAVROT et al., 2010a).

In verschiedenen Studien bezüglich der caninen Demodikose wurden verschiedene Scoringsysteme angewandt, die nach wissen des Autors noch nicht validiert wurden (HEINE et al., 2005; MUELLER et al., 2009a; TARALLO et al., 2009; SCHNABL et al., 2010; KUZNETSOVA et al., 2012; FOURIE et al., 2013; FOURIE et al., 2015; BECSKEI et al., 2018; LEBON et al., 2018; DJURIC et al., 2019). Das Ziel dieser Dissertation ist ein Scoringssystem zu evaluieren, mit dem weitere Studien arbeiten können.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Demodikose

Bei der Demodikose handelt es sich um eine parasitäre Hauterkrankung, bei der sich die *Demodex*-Milbe exponentiell auf ihrem Wirt vermehrt. Es kommt zu Haarausfall, Schuppenbildung, Pusteln, Papeln und kann Juckreiz. Bei sehr schwerwiegenden Verläufen kann es zu Apathie und einer bakteriellen Sekundärinfektion bis hin zur Sepsis kommen. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt, eine Immunsuppression wird als mögliche Ursache angenommen. Die Milben leben in den Haarbälgern und Talgdrüsen und ernähren sich von Zelldetritus und Talg (NUTTING, 1976a; MILLER et al., 2013). Beim Hund kommen die Spezies *Demodex canis*, *Demodex injai* und die Subspezies *Demodex cornei* vor (DESCH & HILLIER, 2003; DE ROJAS et al., 2012; SASTRE et al., 2012). Zur Therapie können zahlreiche Antiparasitika eingesetzt werden (MUELLER, 2004; KUZNETSOVA et al., 2012).

1.1. Historischer Hintergrund der *Demodex*-Milbe

1841 entdeckten Henle und Berger unabhängig voneinander die ersten *Demodex*-Milben (NUTTING, 1976a; AYLESWORTH & VANCE, 1982). Im darauffolgenden Jahr lieferte der Dermatopathologe Gustav Simon in seinem Artikel „Über eine in den kranken und normalen Haarsäcken des Menschen lebende Milbe.“ die erste korrekte Beschreibung als Milbe (NUTTING, 1976a). Simon beschrieb darin, wie er im ausgepressten Inhalt von Komedonen (Mitessern) einen kleinen, länglichen Körper mit Kopf und Extremitäten sowie Vorder- und Rückseite ausmachen konnte (SIMON, 1842a; SIMON, 1842b). Als er zwei Objektträger vorsichtig zusammenpresste, bewegte sich die wurmähnliche Gestalt. Er schloss daraus, dass es sich dabei um ein lebendes Objekt handeln musste (LACEY et al., 2011).

1843 führte Owens den Namen *Demodex* in seinem „Acarus to *Demodex*“ ein, inspiriert durch die griechischen Wörter „demo“ für Schmalz und „dex“ für Wurm. Damit wollte er sowohl den Lebens- und Fundort wie auch das Aussehen wiedergeben (NUTTING, 1976a; LACEY et al., 2011).

Tulk beschrieb 1844 die erste *Demodex*-Milbe beim Hund, die 1859 von Leydig als *Demodex canis* bezeichnet wurde (DESCH & HILLIER, 2003).

Fuss führte ab 1933 verschiedene Studien über *Demodex*-Milben durch. Sie wollte den Lebenskreislauf der Milben, die Zusammenhänge zwischen Milbe und Haut und verschiedene Therapieformen untersuchen. Dabei fand sie heraus, dass *Demodex*-Milben ubiquitär vorkommen (NUTTING, 1976a). Spickett untersuchte 1961 ebenfalls den Lebenszyklus. Er legte sein Augenmerk dabei vor allem auf die Dauer der einzelnen Entwicklungsstadien. Davon ausgehend fanden Nutting und Desch 1972 zwei verschiedene Milbenarten mit eigenem Entwicklungszyklen auf einem Mann: „*Demodex folliculorum*“ und „*Demodex brevis*“ (NUTTING, 1976a; AYLESWORTH & VANCE, 1982).

Nach der Entdeckung der *Demodex*-Milbe zog man diese auch als Ursache für verschiedene Krankheitsbilder in Betracht. So überlegte Simon 1842, ob die Milbe Auslöser der Akne sein könnte (KING et al., 1983). 1899 hatte Raehlman den Verdacht, dass sie für die Blepharitis (Lidrandentzündung) eine tragende Rolle spielt. 17 Jahre später veröffentlichte Lawrence einen Artikel, in dem das Vorkommen von Gesichtsveränderungen mit dem Auftreten von *Demodex*-Milben assoziiert wurde. 1908 konnte Borell die Milbe im Gewebe selber nachweisen und nicht mehr nur in Sekret. Er postulierte den Verdacht, dass die Milbe als potentieller Überträger von Krankheiten, wie beispielsweise Lepra oder Krebs, dienen könnte (NUTTING, 1976a).

Bis zum heutigen Tag sind über 140 Spezies und Subspezies von *Demodex*-Milben bei verschiedensten Säugetierspezies beschrieben worden (FERRER et al., 2014). Da das Vorhandensein von *Demodex*-Milben häufig ohne Symptome bleibt und nicht notwendigerweise mit einem Krankheitsbild assoziiert ist, wird vermutet, dass diese Art von Zusammenleben schon sehr lange existiert. Es besteht sogar die Möglichkeit, dass mit der Evolution der ersten Haare auch die *Demodex*-Milbe entstanden sein könnte. Diese Vermutung ist bisher jedoch noch nicht bewiesen und bedarf weiterer Forschung (FERRER et al., 2014).

1.2. Taxonomie der *Demodex*-Milbe

Die Gattung *Demodex* wird der Familie der Demodicidae (Haarbalgmilben) in der Unterordnung Prostigmata zugeordnet. Diese gehört wiederum zur Ordnung der Actinotrichida, einer Unterklasse der Acari (Milben) in der Klasse der Arachnida (Spinnentiere) im Unterstamm der Chelicerata im Stamm der Arthropoda (Gliederfüßler). Die Benennung der Ordnung Prostigmata ist auf die Atemöffnung im vorderen Bereich des Körpers zurückzuführen (DEPLAZES et al., 2013).

1.3. Aufbau der *Demodex*-Milbe

Der Körper einer adulte *Demodex*-Milbe ist zigarrenförmig und setzt sich aus drei Segmenten zusammen: Gnathosoma, Podosoma und Opisthosoma. Die Gesamtkörperlänge variiert je nach Art zwischen 90 und 334 Mikrometern (μm). *Demodex injai* ist mit 361-334 μm eine sehr große Art, wohingegen *Demodex canis* mit circa (ca.) 168 μm eher zu den kleineren Vertretern gehört (CHESNEY, 1999; DESCH & HILLIER, 2003; DE ROJAS et al., 2012).

Das kleine Gnathosoma besitzt eine Trapez- oder Rechteck-Form. An diesem befinden sich die Mundwerkzeuge mit den Stilett-ähnlichen Kieferklauen (IZDEBSKA & FRYDERYK, 2011). Am Podosoma befinden sich bei der adulten Milbe vier kurze Gliedmaßen, die nach cranial gerichtet sind. An der ventralen Seite sind die Epimeralplatten sichtbar. Das Opisthosoma ist ein schwanzähnlicher Fortsatz, der meist mit einer riefenartigen Kutikula überzogen ist (IZDEBSKA & FRYDERYK, 2011).

Die weiblichen Milben sind größer als die männlichen Milben. Die beiden Geschlechter lassen sich zusätzlich anhand der Genitalorgane unterscheiden. Diese liegen ungefähr auf Höhe der letzten Gliedmaßen. Bei den Weibchen liegt ein longitudinaler Schlitz am unteren Ende der vierten Epimeralplatte vor. Bei den Männchen liegt im oberen Viertel des Opisthosomas eine fingerähnliche ausschachtbare Struktur (NUTTING & DESCH, 1978; IZDEBSKA & ROLBIECKI, 2015).

Die einzelnen Arten werden anhand verschiedener Merkmale unterschieden: Art, Anzahl und Position der Mundwerkzeuge, Anordnung und Größe der Genitalorgane und/ oder Form und Anzahl der Epimeralplatten (IZDEBSKA & FRYDERYK, 2011).

1.4. Entwicklungszyklus der *Demodex*-Milbe

Der Entwicklungszyklus der *Demodex*-Milbe läuft in fünf Stadien ab. Der Zyklus beginnt mit einem zitronenförmigen Ei. Aus diesem schlüpft eine spindelförmige sechsbeinige Larve. Diese verwandelt sich über das sechsbeinige Stadium der Protonympe zur achtbeinigen Deutonympe. Aus dieser entwickelt sich die männliche oder weibliche adulte *Demodex*-Milbe (NUTTING & DESCH, 1978). Die Kopulation findet außerhalb des Haarfollikels statt, anschließend wandert das Weibchen wieder zurück in den Haarfollikel. Dort legt es die 70-90 x 19-25 µm (Mikrometer) großen, zitronenförmigen Eier ab (FORTON & SONG, 1998; DEPLAZES et al., 2013).

Das erste Mal wurde 1946 der Versuch unternommen, diesen Zyklus an *Demodex canis* nachzuweisen und den Stadien ungefähre Lebensdauern zuzuordnen. Hierfür wurde bei zehn Hundewelpen im Alter von acht bis zehn Wochen jeweils eine kleine Stelle auf dem Rücken ausrasiert. Daraufhin wurde diese Stelle mit einer Tattooadel markiert. Anschließend wurden *Demodex*-Milben einzeln auf diese Stellen übertragen. In unterschiedlichen zeitlichen Abständen wurden die Welpen euthanasiert, die Hautareale entfernt und auf die Milbenstadien hin untersucht. Das erste Ei konnte nach einer Inkubationszeit von sechs Tagen nachgewiesen werden. In einem dieser Eier war schon eine komplett entwickelte Larve sichtbar. Nach 10 Tagen konnten Mischformen von Larve zur Protonympe betrachtet werden. Alle Stadien konnten nach 19 Tagen dargestellt werden. Aufgrund dieser Untersuchungen lassen sich verschiedene mögliche Rückschlüsse ziehen. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass nach 19 Tagen der Zyklus gerade abgeschlossen war, oder aber das einige der adulten sichtbaren *Demodex*-Milben schon Adulte der zweiten Generation waren. Deswegen postulierte Unsworth diese 19 Tage als die maximal benötigte Dauer eines Entwicklungszyklus (UNSWORTH, 1946).

Eine genauere zeitliche Zuordnung konnte an *Demodex folliculorum*, eine der *Demodex*-Milben vom Menschen, vorgenommen werden. Dafür wurden Milben von der Gesichtshaut eines Menschen entnommen, diese wurden anschließend in einer Mischung aus Talg, Penicillin und Streptomycin auf einen Objektträger übertragen. Penicillin und Streptomycin wurden genutzt, um bakterielles Wachstum zu verhindern. Anschließend wurde der Objektträger in eine dunkel gefärbte Petrischale überführt, in der sich feuchtes Filterpapier befand, um eine

konstante Feuchtigkeit zu gewährleisten. Durch diese Methode der *Demodex*-Milben Haltung konnten die einzelnen Lebensspannen unter Laborbedingungen zeitlich genauer erfasst werden. Der Abstand zwischen Kopulation und Eiablage beträgt ca 12 Stunden (h) Das Ei benötigt minimal 60 (h) zur Entwicklung, die Larve 40 h, die Protonympe 72 h und die Deutonympe 60 h. Die Lebensdauer einer adulten weiblichen *Demodex*-Milbe beträgt 120 h, die einer männlichen beträgt minimal 59 h. Zwischen Kopulation und Eiablage liegen mindesten 12 h, womit der komplette Lebenszyklus ungefähr 14,5 Tage beträgt (SPICKETT, 2009).

1.5. Lebensweise und Vorkommen der *Demodex*-Milbe

Die *Demodex*-Milbe ist ein saprophytisch lebender Organismus und ist ein normaler Kommensale der Haut (RAVERA et al., 2011). Die Milben ernähren sich von den Zellen ihres Wirtes. Die Zellen werden mit Proteasen aus dem Milbenspeichel präoral verdaut und anschließend mit dem Mundwerkzeug aufgenommen (FORTON, 2012). Bei der Wanderung im und zum Follikel setzt die Milbe mit ihren Krallen und den Extremitäten kleinste Erosionen (NUTTING, 1976b; JING et al., 2005; FORTON, 2012).

Die *Demodex*-Milbe ist negativ phototaktisch. Dies zeigte eine Studie, in welcher Milben auf einen Objekträger gegeben wurden, der von unten mit einem dunklen Material präpariert war. In dessen Mitte befand sich ein zwei mm (Millimeter) großes Loch, durch das die Lichtquelle dringen konnte. 15 der 16 Milben entfernten sich von der Lichtquelle (SPICKETT, 2009; TSAI et al., 2011).

Die bevorzugte Temperatur von *Demodex folliculorum* und *Demodex brevis* beträgt *in vitro* zwischen 16 und 20 Grad Celsius (°C). Temperaturen unter 0 °C und über 58 °C sind für die Milbe tödlich. Je höher die Temperatur, desto höher ist die Motilität der *Demodex*-Milben (ZHAO et al., 2009).

Um der Immunabwehr des Wirtes zu entgehen, sammelt die Milbe ihren Kot in speziell dafür vorgesehen Zellen in ihrem Magen-Darm-Trakt (NOLI & SCARAMPELLA, 30.03.2005).

1.6. Pathogenese der caninen Demodikose

Obwohl die canine Demodikose so häufig auftritt, liegen große Teile der Pathogenese nach wie vor im Dunkeln. So sind die Gründe für die Entwicklung einer klinisch manifesten Demodikose bis heute nicht gänzlich geklärt (MUELLER et al., 2020).

Viele Autoren gehen davon aus, dass die juvenile generalisierte Demodikose als Folge eines genetischen Defekts auftritt, der zu einer mangelhaften Kontrolle der *Demodex*-Population durch das Immunsystem führt (MILLER et al., 2013). Was für ein genetischer Defekt das ist oder wie er vererbt wird, ist allerdings nach wie vor unklar (FERRER et al., 2014). Ein Argument gegen diese Hypothese ist auch, dass ein Großteil der von Demodikose betroffenen Hunde nach einer ausreichend langen Behandlung selten Rezidive erleiden (MUELLER, 2004; MUELLER et al., 2012). Läge der Erkrankung ein primär genetischer Defekt zugrunde, würde man häufigere Rückfälle nach Beendigung der Therapie erwarten (FERRER et al., 2014).

Forton et al. haben als Folge einer humanmedizinischen Studie postuliert, dass die Entwicklung der Demodikose in zwei aufeinanderfolgende Schritten erfolgt: Der erste Schritt beinhaltet einen angeborenen oder erworbenen spezifischen Immundefekt, durch den es zu einer überdurchschnittlichen Vermehrung der *Demodex*-Milben kommt. Im zweiten Schritt wird das Immunsystem durch die Milben weiter stimuliert, wodurch es zu überschießenden Immunreaktionen kommt (FORTON, 2012). Bis heute ist es allerdings nicht gelungen, die Ursachen-Wirkung-Beziehung zwischen Immunsuppression und Demodikose aufzuklären (MUELLER et al., 2012).

Genauso unklar ist bis heute, wie die normale, kommensalische *Demodex*-Population bei gesunden Hunden vom Immunsystem kontrolliert wird (FERRER et al., 2014).

Nachfolgend soll versucht werden, die aktuellen Erkenntnisse zur Pathogenese der Demodikose zusammenzufassen.

1.6.1. Kontrolle der *Demodex*-Population bei gesunden Hunden

In kleinen Mengen kommen *Demodex*-Milben bei allen Hunden als Kommensalen der Haut vor. Dabei zeigen die meisten Hunde keine Reaktion auf die Milben und erkranken auch nicht an Demodikose. Vermutlich liegt das daran, dass die Anzahl der *Demodex*-Milben geringgehalten wird (FERRER et al., 2014). Es wird davon ausgegangen, dass das Immunsystem der Hunde die Milben erkennt und toleriert und auch einen hemmenden Effekt auf deren Vermehrung hat – und zwar ohne dabei eine Entzündungsreaktion auszulösen (AKILOV & MUMCUOGLU, 2004; FORTON, 2012).

Koller et al. gelang 2011 der Nachweis, dass Chitin von Keratinozyten über den Toll-like Rezeptor (TLR) 2 erkannt werden kann (KOLLER et al., 2011). Chitin ist ein Polysaccharid, das im Exoskelett von Milben vorkommt (MERZENDORFER & ZIMOCH, 2003; KHOUSHAB & YAMABHAI, 2010). TLR gehören zu den sogenannten Pattern Recognition Rezeptoren. Sie kommen auf Zellen des angeborenen Immunsystems vor und sind in der Lage, Infektionserreger anhand bestimmter molekularer Strukturen zu erkennen, die bei Wirbeltieren nicht oder nur sehr eingeschränkt vorkommen, bei Pathogenen dagegen weit verbreitet sind. Erkennt ein TLR seine spezifische molekulare Struktur kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems (KRIEG, 2006).

Koller et al. stellten fest, dass es bei Inkubation von Keratinozyten-Zellkulturen mit Chitin zu einer erhöhten Produktion von Zytokinen und Chemokinen kommt. Diese verursachen eine Einwanderung von neutrophilen Granulozyten. Als sie die TLR-2-Rezeptoren der Keratinozyten vor der Inkubation mit Chitin blockierten, wurde die Immunantwort signifikant gehemmt (KOLLER et al., 2011)

Es erscheint also möglich, dass das Immunsystem der Hunde die *Demodex*-Milben anhand ihres Chitins mithilfe von TLR-2 auf Keratinozyten erkennt, was eine Reaktion des angeborenen Immunsystems auslöst. Was danach passiert liegt allerdings in weiten Teilen noch im Dunkeln. Weder ist bekannt, welche Milben-Antigene bei dieser nachfolgenden Immunreaktion erkannt werden (möglicherweise Lipase und andere Proteasen der *Demodex*-Milben), noch wie diese spezifische Immunantwort aussieht und wie bzw. ob die Milbenpopulation dadurch letztendlich kontrolliert wird (TSUTSUMI, 2004; FERRER et al., 2014)

1.6.2. Die Rolle der Genetik bei juveniler generalisierter Demodikose

Obwohl es nur wenige Beweise dafür gibt, wird im Moment davon ausgegangen, dass die juvenile generalisierte Demodikose eine erbliche Komponente hat (FERRER et al., 2014).

Für diese Hypothese sprechen einige Hinweise:

- Die Krankheit entsteht in einem jungen Alter und tritt gehäuft bei Wurfgeschwistern und verwandten Hunden auf (WILKIE et al., 1979; MILLER et al., 2013).
- Durch Entfernung von Hunden, die in der Vergangenheit an Demodikose erkrankt waren, aus Zuchtprogrammen, kann eine verringerte Erkrankungshäufigkeit erreicht werden (MILLER et al., 2013).
- Die Prävalenz der generalisierten juvenilen Demodikose ist bei einigen Hunderassen, wie z.B. American Staffordshire Terrier, Staffordshire Bullterrier und Shar Pei erhöht (PLANT et al., 2011), wobei diese Häufungen in verschiedenen Rassen ortsabhängig unterschiedlich zu sein scheinen (MILLER et al., 2013). Die oben genannte Studie fand in Oregon statt. In Moskau scheinen Möpse und Englische Bulldoggen mehr betroffen zu sein (KUZNETSOVA et al., 2012).

Auch weitere Untersuchungen weisen auf genetische Grundursachen hin. In einer Studie in Ontario wurden Untersuchungen in einer Dobermannzucht durchgeführt, die ein nachhaltiges Problem mit der caninen Demodikose hatten. Es konnte gezeigt werden, dass die betroffenen Welpen im Vergleich zu gleichaltrigen Beaglewelpen und erwachsenen Dobermännern eine statistisch signifikante Schwäche der zellmedierten Immunantwort aufwiesen (WILKIE et al., 1979). It et al. stellten 2010 fest, dass bei einer Gruppe von Argentinischen Mastiffs und Boxern mit generalisierter juveniler Demodikose bestimmte Marker und Haplotypen des Dog Leukocyte Antigens signifikant verändert waren. Das Dog Leukocyte Antigen präsentiert den T-Lymphozyten Antigene; ein Defekt führt bei nicht ausreichender Funktionsfähigkeit zu einer defizienten Immunantwort (IT et al., 2010).

Bevor die Hypothese einer genetischen Komponente als bewiesen angesehen werden kann, müssen allerdings weitere Studien durchgeführt werden (FERRER et al., 2014).

Es stellt sich aktuell jedoch noch eine weitere Frage: Wenn ein genetischer Defekt für die juvenile Demodikose (mit)verantwortlich ist, warum erkranken manche Wurfgeschwister so schwer, andere dagegen eher leicht? Eine Hypothese ist, dass der Gendefekt unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann, so dass es bei Hunden mit schwerem Defekt zu einer generalisierten Demodikose kommt; Hunde mit einem schwach ausgeprägten Defekt entwickeln dagegen nur eine lokalisierte Demodikose – zumindest so lange kein weiterer immunsupprimierender Zustand dazukommt (wie z.B. Stress, Endoparasiten, Mangelernährung und/oder Schwächung) (MUELLER et al., 2012; MILLER et al., 2013).

Auch diese Hypothese bedarf noch weiterer Untersuchungen. Aufgrund aller bisherigen Erkenntnisse erscheint es jedoch zumindest als unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Gen für die Erkrankung verantwortlich ist (FERRER et al., 2014).

1.6.3. Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Demodikose

Bis heute ist nicht klar, was die übermäßige Vermehrung von Demodex-Milben und damit die Erkrankung bei betroffenen Hunden initial auslöst. Wie erwähnt wird aber davon ausgegangen, dass die Milben-Population vom Immunsystem kontrolliert wird (AKILOV & MUMCUOGLU, 2004; FORTON, 2012; FERRER et al., 2014).

Aufgrund dieser These und verschiedenen Beobachtungen nimmt man heute an, dass eine Immunsuppression oder ein Defekt im Immunsystem der Haut für die krankhafte Vermehrung und damit klinische Erkrankung bei betroffenen Hunden verantwortlich ist (GREVE & GAAFAR, 1966).

Diese Hypothese stützt sich auf drei Beobachtungen:

- 1) Eine Demodikose kann durch Unterdrückung des Immunsystems ausgelöst werden.
- 2) Immundefiziente Mäuse-Linien können Demodikose entwickeln.
- 3) Eine klinische Demodikose wird vermehrt bei immunsupprimierten Menschen und Tieren beobachtet.

So beobachtete Owen schon 1972, dass Beaglewelpen, denen im Zuge verschiedener Versuche zur Tumorübertragung und Transplantation ein Antilymphozytenserum (ALS) verabreicht wurde, innerhalb von 2-3 Monaten eine klinisch manifeste Demodikose entwickelten. Das Antilymphozytenserum (ALS) hatte eine Schwächung des Immunsystems zur Folge gehabt (OWEN, 1972). In einer späteren Untersuchung wurden Wurfgeschwister in drei Gruppen eingeteilt. Den Welpen in der ersten Gruppe wurde ALS gespritzt und Demodex-Milben übertragen. Den Welpen in der zweiten Gruppe wurden Demodex-Milben übertragen, aber kein ALS gegeben. Die dritte Gruppe diente als negative Kontrollgruppe; die Welpen erhielten weder Demodex-Milben noch ALS. Alle Welpen, die mit ALS und Demodex-Milben beimpft wurden, entwickelten eine klinisch manifeste Demodikose. Einige der Welpen die nur die Demodex-Milben bekamen, entwickelten ebenfalls Läsionen. Kein Welpen aus der Kontrollgruppe zeigte Hautsymptome (HEALEY & GAAFAR, 1977). Die Ergebnisse dieser Studien suggerieren, dass der Erkrankung eine Immunsuppression vorausgeht und eine wichtige Rolle für deren Entwicklung spielt (FERRER et al., 2014).

Caswell et al. entwickelten in den neunziger Jahren ein Mausmodell für die canine Demodikose, um weitere Therapiemöglichkeiten zu erforschen. Mäusen ohne funktionstüchtige T- und B-Lymphozyten und reduzierter Aktivität der natürlichen Killerzellen wurde ein Stück Hundehaut verpflanzt. Dieses wurde anschließend mit *Demodex canis* infiziert. Nach 30-112 Tagen konnten auf Hautgeschabseln der Hundehaut Eier, Larven, Nymphen und adulte Milben nachgewiesen werden. Die Milben waren nicht auf benachbarte Mäusehaut oder auf andere Mäuse der Gruppe, denen ebenfalls Hundehaut transplantiert wurde, gewandert (CASWELL et al., 1996).

In einem anderen Versuch wurde bei einem Mäusestamm cluster of differentiation 28 (CD28), ein kostimulatorisches Molekül zur T-Zell-Stimulation, und signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6), ein Transkriptionsfaktor für Interleukin-4, ausgeschaltet. Ursprünglich sollte dieses Mausmodell verwendet werden, um die Entwicklung von gastrointestinalen Nematoden, *Nippostrongylus brasiliensis*, bei Mäusen besser beurteilen zu können. Die Mäuse entwickelten zwischen dem vierten und achten Lebensmonat alopezische Areale und Dermatitis. Es konnte bei den betroffenen Mäusen eine klinisch manifeste Demodikose mit *Demodex musculi* nachgewiesen werden. Dagegen entwickelte

keine der Mäuse aus demselben Stamm, bei denen nur CD28 oder nur STAT6 ausgeschaltet waren, eine Demodikose (LIU et al., 2004). Es musste also sowohl die humorale Immunantwort mittels STAT6 als auch die Zell-mediierte Immunantwort ausgeschaltet sein, damit sich eine klinisch manifeste Demodikose entwickeln konnte (LIU et al., 2004; FERRER et al., 2014). Aus diesem Versuch lässt sich schließen, dass die Kontrolle der Demodex-Population durch das Immunsystem vermutlich sehr komplex ist und verschiedene immunologische Wege (humoral und zellulär) beinhaltet (FERRER et al., 2014).

Nicht zuletzt gibt es zahlreiche Berichte über das Vorkommen von Demodikose bei immunsupprimierten Patienten. So konnte in einer Untersuchung von Duclos et al. festgestellt werden, dass 29 von 41 untersuchten adulten Hunden mit einer klinisch manifesten Demodikose an einer immunsupprimierenden Grunderkrankung wie Hypothyreose oder Hyperadrenokortizismus litten bzw. vorher immunsuppressive Medikamente wie Glukokortikoide oder eine Chemotherapie erhalten hatten (DUCLOS et al., 1994).

In Fallberichten wurde auch von einem Vorkommen von Demodikose bei Hunden mit Leishmaniose (MOZOS et al., 1999), Hautkalzinose oder kutanem Lymphom (GORTEL, 2006) sowie bei Katzen mit Diabetes mellitus oder Infektionen mit feline Immundefizienzvirus (WHITE et al., 1987; CHALMERS et al., 1989) berichtet.

Das Problem bei all diesen Untersuchungen und Berichten ist, dass die Immunsuppression der erkrankten Hunde nicht genauer untersucht wurde (FERRER et al., 2014). Es muss im Hinterkopf behalten werden, dass einerseits viele immunsupprimierte Hunde keine Demodikose entwickeln und andererseits nicht bei jedem Hund mit Demodikose eine immunsupprimierende Grundursache gefunden werden kann obwohl grundsätzlich empfohlen wird, Patienten, mit fehlender Kausalität für eine Demodikose engmaschig auf die Entwicklung einer Ursache zu überwachen (MUELLER et al., 2012). Daher wird angenommen, dass spezifische immunologische Abnormitäten vorliegen müssen, damit es zur Überpopulation mit Demodex-Milben und damit zur klinischen Erkrankung kommt (FERRER et al., 2014).

1.6.4. T-Zell-Erschöpfung bei caniner Demodikose

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um diese immunologischen Defekte aufzudecken (HEALEY & GAAFAR, 1977; BARRIGA et al., 1992; TANI et al., 2002; SINGH et al., 2011a; KUZNETSOVA et al., 2012; FELIX et al., 2013; FERRER et al., 2014). Dennoch ist bis heute unklar, welche Abweichungen für die Entwicklung einer generalisierten Demodikose verantwortlich sind. Tatsächlich ist nicht einmal bekannt, ob die gefundenen immunologischen Abnormitäten bei betroffenen Hunden Ursache oder Folge der Demodikose-Erkrankung (bzw. der Sekundärinfektionen) sind (FERRER et al., 2014).

Mehrere Untersuchungsergebnisse sprechen allerdings dafür, dass betroffene Hunde – zumindest sobald sich die Demodikose entwickelt hat – an einer immunologischen Funktionsstörung leiden, die als T-Zell-Erschöpfung bezeichnet wird (CASWELL et al., 1997; TANI et al., 2002; SINGH et al., 2010; FELIX et al., 2013). Dabei handelt es sich um eine antigenspezifische Dysfunktion der Effektor-T-Zellen. Diese ist durch einen schrittweisen, fortschreitenden Funktionsverlust gekennzeichnet und kann bis zur Apoptose der T-Zellen führen (YI et al., 2010). Das Phänomen der T-Zell Erschöpfung wurde bereits bei verschiedenen parasitären (ESCH et al., 2013), viralen (BROOKS et al., 2005; YI et al., 2010) und neoplastischen Krankheiten beobachtet (MUMPRECHT et al., 2009).

Die zentralen Charakteristika einer T-Zell-Erschöpfung sind eine reduzierte Synthese von stimulierenden Zytokinen, wie Interleukin-2 (IL-2), IL-21 und tumor necrosis factor alpha (TNF α), ein Anstieg von hemmenden Zytokinen, wie IL-10 und transforming growth factor β (TGF β), und eine erniedrigte Anzahl von zirkulierenden CD4+ T-Zellen (DAY, 1997; SINGH et al., 2010; YI et al., 2010; FELIX et al., 2013; FERRER et al., 2014). Fast alle diese Befunde konnten bei Hunden mit generalisierter Demodikose beobachtet werden.

So stellten Lemarie et al. schon 1996 fest, dass Hunde mit juveniler generalisierter Demodikose eine im Vergleich zu gesunden Hunden signifikant verringerte IL-2-Synthese und auch signifikant weniger Zellen mit IL-2-Rezeptor-Expression aufweisen (LEMARIÉ et al., 1996).

Dagegen konnten Tani et al. 2002 zeigen, dass bei Hunden mit generalisierter Demodikose eine im Vergleich zu gesunden Hunden gesteigerte Expression von

TGF β und IL-5 vorliegt. Auch im Vergleich zu Hunden mit lokalisierter Demodikose war die TGF β -Expression signifikant gesteigert. Tani et al. schlussfolgerten daraus, dass dieser Unterschied entscheidend dafür sein könnte, warum es bei manchen Hunden zu lokalisierter, bei anderen dagegen zur generalisierten Demodikose kommt. Nach erfolgreicher Therapie normalisierten sich bei den von generalisierter Demodikose betroffenen Hunde sowohl die TGF β - als auch die IL-5-Expression wieder. Diese Veränderungen des Immunsystems schienen also reversibel zu sein (TANI et al., 2002).

In einer weiteren Untersuchung wurde festgestellt, dass Hunde, die an einer rezidivierenden generalisierten Demodikose litten, interessanterweise nicht nur höhere IL-10-Spiegel aufwiesen als gesunde Hunde, sondern auch als Hunde, die das erste Mal an einer Demodikose erkrankten (FELIX et al., 2013). Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese einer T-Zell-Erschöpfung bei generalisierter Demodikose noch weiter (FERRER et al., 2014).

Das Verhältnis von cluster of differentiation 4 (CD4+) zu cluster of differentiation 8 (CD8+) T-Zellen bei Demodikose wurde unter anderem von Singh et al. untersucht. Sie konnten zeigen, dass im peripheren Blut von Hunden mit lokalisierter oder generalisierter Demodikose signifikant mehr CD8+ T-Zellen und signifikant weniger CD4+ T-Zellen vorhanden sind als bei gesunden Kontrollhunden. Darüber hinaus waren deren Anzahlen bei Hunden mit generalisierter Demodikose auch im Vergleich zu Hunden mit lokalisierter Demodikose signifikant verändert. Der CD4+/CD8+ Quotient war bei Hunden mit generalisierter Demodikose im Vergleich zu gesunden Hunden und Hunden mit lokalisierter Demodikose signifikant verringert (SINGH et al., 2010).

Diese Veränderung des CD4+/CD8+ Quotienten im Blut konnte von Caswell et al. bestätigt werden. Sie untersuchten allerdings zusätzlich Hautstellen mit Läsionen von Hunden mit Demodikose. Sie konnten zeigen, dass der CD4+/CD8+ Quotient im Folikel-Epithel in Bereichen mit muraler Follikulitis ebenfalls erniedrigt ist. In der perifollikulären Dermis war das Verhältnis zwischen CD4+ und CD8+ T-Zellen dagegen nahezu ausgeglichen (CASWELL et al., 1997).

Und schließlich untersuchten Oliveira et al. die Entwicklung der CD4+ Zellen im Verlauf einer Demodikose-Erkrankung. Sie stellten fest, dass deren Anzahl bei Diagnosestellung und während die Krankheitssymptome des Hundes anhielten

erniedrigt waren. Nach Remission normalisierten sie sich jedoch wieder (OLIVEIRA et al., 2015).

Aufgrund all dieser Befunde erscheint es als wahrscheinlich, dass Hunde mit generalisierter Demodikose an T-Zell-Erschöpfung leiden. Tatsächlich wäre dieses Phänomen auch eine mögliche Erklärung dafür, warum die meisten erkrankten Hunde nach einer erfolgreichen Behandlung kein Rezidiv erleiden: Durch die Verringerung der Menge an Demodex-Antigenen während der Therapie haben die T-Zellen die Möglichkeit, sich zu erholen und ihre Funktionalität zurückzuerlangen (FERRER et al., 2014).

1.6.5. Oxidativer Stress bei caniner Demodikose

Dimri et al. konnten 2008 zeigen, dass auch oxidativer Stress bei der Pathogenese der caninen Demodikose eine Rolle zu spielen scheint (DIMRI et al., 2008b). Sauerstoffradikale sind Sauerstoffderivate, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzen. Sie können unter anderem Desoxyribonukleinsäure (DNA), Proteine, und Enzyme zerstören und zu einer Lipidperoxidation führen. Während eines normalen Metabolismus entstehen im Körper permanent freie Sauerstoffradikale. (CERUTTI et al., 1992; ARUOMA, 1998; BICKERS & ATHAR, 2006; DIMRI et al., 2008a). Um deren negativen Einflüssen entgegen zu wirken verfügt der Körper über komplexe Antioxidations-Mechanismen. Wenn das Gleichgewicht zwischen freien Sauerstoffradikalen und Antioxidationsmechanismen in Richtung der Sauerstoffradikale verschoben ist, bezeichnet man dies als oxidativen Stress (SINGH & DIMRI, 2014). Diese Imbalance kann entstehen, wenn vermehrt Sauerstoffradikale entstehen, wenn nicht genügend Antioxidantien zur Verfügung stehen oder wenn eine Kombination aus beidem vorliegt (DIMRI et al., 2008a).

Bei verschiedenen Krankheiten und Entzündungsprozessen steigt die Anzahl der Sauerstoffradikale – zum Teil bedingt durch Leukozyten – an (CERUTTI et al., 1992; KOCYIGIT et al., 2005; BICKERS & ATHAR, 2006; SINGH et al., 2012). Diese erhöhten Konzentrationen der Sauerstoffradikale sind Teil der Immunantwort des Körpers (KOCYIGIT et al., 2005). Leukozyten nutzen die zytotoxische Wirkungsweise von Sauerstoffradikalen beispielsweise, um Parasiten und Mikroorganismen zu eliminieren (KLEBANOFF, 1980; BABIOR, 1984; BICKERS & ATHAR, 2006; MCGOVERN et al., 2016).

Sauerstoffradikale wirken allerdings nicht nur spezifisch, sondern können auch gesunde Zellen angreifen (KOCYIGIT et al., 2005). So können Sauerstoffradikale Ödeme, Erytheme, Entzündungen, autoimmune Reaktionen, Hypersensitivitätsreaktionen und Keratinisierungsabnormitäten kauslösen (BICKERS & ATHAR, 2006).

Dimri et al. konnten zeigen, dass bei Hunden mit Demodikose verschiedene Marker für oxidativen Stress verändert sind – und zwar umso stärker, je schwerer der Hund erkrankt ist. So zeigten die betroffenen Hunde sowohl Anzeichen für eine gesteigerte Lipidperoxidation als auch verringerte Antioxidantien-Konzentrationen und -Aktivitäten. Auch die Blutspiegel von mit der Nahrung aufgenommenen Antioxidantien (Zink und Kupfer) waren bei den erkrankten Hunden verringert. Dimri et al. schlussfolgerten aus diesen Ergebnissen, dass während der Pathogenese der Demodikose möglicherweise übermäßig viele freie Radikale entstehen, die diesen oxidativen Stress auslösen. Sie zogen allerdings auch in Erwägung, dass der oxidative Stress schon vor der Erkrankung der untersuchten Hunde vorhanden war und die Demodikose überhaupt erst ermöglicht hat oder zur Immunsuppression der Hunde beigetragen hat (DIMRI et al., 2008a)

1.6.6. Pathogene Mechanismen der *Demodex*-Milbe und deren Einfluss auf die Haut

Die pathogenen Mechanismen bei einer Demodikose sind nach wie vor nicht vollständig geklärt. Es wird jedoch angenommen, dass *Demodex*-Milben sowohl bei der lokalisierten als auch bei der generalisierten Erkrankungsform auf physikalischen und chemischen Wegen zu einer Störung der Hautbarriere führen (FERRER et al., 2014).

So kommt es durch die Fortbewegung der Milben und den Einsatz ihrer Mundwerkzeuge zu einer Erosion des Epithels. Möglicherweise setzen die Milben auch Proteasen aus ihren Speicheldrüsen zur präoralen Verdauung ein, welche die Hautbarriere ebenfalls schädigen (FORTON, 2012). Vermehren sich die *Demodex*-Milben in den Haarfollikeln übermäßig stark, kommt es außerdem zu einer mechanischen Dilatation der Haarfollikel. Diese kann bis zur Ruptur der Follikel führen, wobei dieser Vorgang von der Entzündungsreaktion in der Follikelwand vereinfacht wird (FERRER et al., 2014). Es gibt allerdings

Hinweise, dass *Demodex*-Milben auch aktiv – ohne vorangegangene Ruptur der Follikel – in die Dermis eindringen können (FORTON, 2012).

Als Folge der Immunreaktion auf die *Demodex*-Antigene kommt es zu einer Entzündung (FERRER et al., 2014). Histologische Präparate von an Demodikose erkrankten Patienten sind gekennzeichnet durch luminale Follikulitis, murale Follikulitis, Perifollikulitis, Furunkulose und Degeneration der Haarfollikel (BAKER, 1969; DAY, 1997; TSAI et al., 2011).

Treten nach Ruptur der Haarfollikel Milben und Haar-Fragmente in die Dermis über, kann es außerdem zu einer Fremdkörperreaktion und granulomatösen Entzündung kommen (FERRER et al., 2014).

In der aktiven Erkrankungsphase ist bei histologischen Untersuchungen von Demodikose-assoziierten Läsionen immer eine lymphatische murale Follikulitis zu sehen (CASWELL et al., 1997). Beim Hund sind die dort am meisten vertretenen Zellen CD3+ und CD8+ zytotoxische T-Zellen. Auch in perifollikulären und dermalen Entzündungsinfiltraten scheinen sie die Haupt-Entzündungszellen darzustellen. Zytotoxische T-Zellen (CD3+/CD8+) können zur Zerstörung des Follikelepithels beitragen (CASWELL et al., 1997).

Bei Menschen scheint es bei Überpopulation mit *Demodex*-Milben (im Zuge einer papulopustulären Rosacea) zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (Typ IV, verzögerter Typ) gegen die Milben zu kommen (GEORGALA et al., 2001; FORTON, 2012). Beim Hund wurde eine solche Reaktion bislang nicht nachgewiesen. Die CD8+ T-Zellen im Entzündungsinfiltrat könnten allerdings für eine abnormale und übertriebene Immunantwort auf die von Keratinozyten und Langerhanszellen präsentierten *Demodex*-Antigene sprechen (CASWELL et al., 1997; FERRER et al., 2014).

1.6.7. Sekundärinfektionen bei caniner Demodikose

Es ist unbestritten, dass die canine Demodikose oft mit Pyodermien assoziiert ist. Diese Sekundärinfektionen können das klinische Bild der betroffenen Hunde noch stark verschlimmern (MUELLER et al., 2012; FERRER et al., 2014). Unklar ist allerdings nach wie vor, ob die *Demodex*-Milben selbst zur Vermehrung von *Staphylococcus pseudintermedius* führen oder ob die von den Milben hervorgerufene Störung der Hautbarriere die Vermehrung der Bakterien einfach begünstigt (FERRER et al., 2014).

Zumindest scheint es, dass *Demodex*-Milben Bakterien der Hautflora enthalten und transportieren können und auch mit ihnen interagieren (WOLF et al., 1988; FORTON, 2012; JARMUDA et al., 2012). Bei Menschen konnte gezeigt werden, dass eine Überpopulation mit *Demodex*-Milben die Vermehrung von *Staphylococcus epidermidis* induziert, was wiederum zu einer Pyodermie führen kann. Zusätzlich kann es zu Hypersensitivitätsreaktionen gegen die bakteriellen Antigene kommen (LACEY et al., 2007; O'REILLY et al., 2012b; O'REILLY et al., 2012a).

Es muss noch geklärt werden, ob ähnliche Phänomene auch bei der caninen Demodikose vorkommen.

1.7. Übertragungsweg

Der genaue Übertragungsweg der *Demodex*-Milbe ist bis heute nicht abschließend geklärt. Man nimmt jedoch an, dass die Milben innerhalb der ersten 72 Lebensstunden beim Säugen von der Mutter auf die Welpen übertragen werden.

Für diese Annahme spricht, dass die ersten klinischen Symptome einer Demodikose meist im Kopfbereich und an den Vorderextremitäten sichtbar werden – also an den Stellen, die sich beim Säugen der Welpen am nächsten am Muttertier befinden. Des Weiteren konnten bei Welpen, welche durch Kaiserschnitt entwickelt oder mit der Flasche aufgezogen wurden, sowie bei Totgeburten keine Milben nachgewiesen werden (NOLI & SCARAMPELLA, 30.03.2005; GREVE & GAAFAR, 1966; NUTTING, 1976a).

Eine orale Übertragung der *Demodex*-Milben ist unwahrscheinlich. Im Rahmen einer Studie wurden Hundewelpen mit *Demodex*-Milben gefüttert. Nach einem Monat wurde die Haut der Welpen untersucht. Es konnten dabei keine Milben nachgewiesen werden (UNSWORTH, 1946).

1.8. Klinik der caninen Demodikose

Es gibt verschiedene klinische Erscheinungsbilder der caninen Demodikose. Je nach Ausbreitung der Erkrankung und Alter des Patienten unterscheidet man beim Hund zwischen lokalisierter und generalisierter Demodikose beziehungsweise juveniler und adulter Demodikose (MUELLER, 2012).

1.8.1. Lokalisierte Demodikose

Die lokalisierte Form der Demodikose tritt in den meisten Fällen in einem Alter von drei bis sechs Monaten auf. Betroffene Hunde zeigen kleine, gut umschriebene Bereiche. Diese können erythematös, schuppig oder alopezisch sein. Die Läsionen können Juckreiz auslösen, müssen aber nicht. Am häufigsten ist der Gesichtsbereich betroffen. So sind meistens periokulär und um die Schnauze herum Läsionen zu finden. Am zweithäufigsten sind die Vordergliedmaßen, am wenigsten sind Rücken und Hintergliedmaßen involviert. Ein international anerkanntes Komitee, welches sich gezielt mit der caninen Demodikose befasst, hat die Definition der lokalisierten Demodikose auf ein Maximum von vier Läsionen mit einem Durchmesser von je 2,5 Zentimeter (cm) begrenzt (GORTELL, 2006; MUELLER et al., 2012).

1.8.2. Generalisierte Demodikose

Die generalisierte Form der Demodikose hat in den meisten Fällen einen deutlich intensiveren und schwereren Krankheitsverlauf als die lokalisierte Demodikose (DUCLOS et al., 1994; LEMARIÉ et al., 1996). Auch bei dieser Form entwickelt sich die Krankheit zumeist erst im Gesicht und breitet sich von dort über die Vordergliedmaßen und den Rücken zu den Hintergliedmaßen aus. Das Abdomen ist am wenigsten betroffen, was möglicherweise auf die geringere Anzahl von Haaren zurückzuführen ist. Die betroffenen Bereiche können folliculäre Hyperkeratose, Schuppen, Rötungen, verstopfte Haarfollikel, Follikulitis und follicular casts an multiplen Haarschäften aufweisen. Bei einigen Patienten ist Seborrhö das einzige Symptom. Dies ist meist bei einer Infestation mit *Demodex injai* zu beobachten. Häufig sind Patienten mit generalisierter Demodikose von einer Sekundärinfektion betroffen. Diese kann zusätzliche erosiv-ulzerative und exudative Läsionen mit einhergehenden Ödemen verursachen. Mit zunehmender Chronizität der Erkrankung, verschlechtert sich die Klinik mit Lymphadenopathien, Fieber, Apathie und Anorexie. In schlimmen Fällen kann es bis zur Sepsis kommen (MUELLER, 2012). Immer wieder mal beobachtet man auch atypische Patienten, die als klinisches Bild z. B. eine Knötchenbildung zeigen. Diese Form kann beispielsweise bei der Englischen Bulldogge vorkommen (MALMASI et al., 2010).

Der Übergang von lokalisierter zu generalisierter Form ist fließend. Erst wenn eine komplette Körperregion (wie z. B. das Gesicht), mindestens zwei Pfoten oder über zwölf Areale betroffen sind, spricht man von einer generalisierten Demodikose. Patienten, welche zwischen diesen beiden Krankheitsbildern stehen, müssen individuell vom betreuenden Tierarzt eingeteilt werden. Eine wichtige Überlegung hierbei ist, ob sich der Patient auf dem Weg zur Entwicklung einer generalisierten Demodikose befindet und sich die Krankheit lediglich lokalisiert darstellt, weil der Hund frühzeitig einem Tierarzt vorgestellt wurde. Häufig wird die generalisierte Demodikose bei Patienten im zweiten bis fünften Lebensjahr diagnostiziert (GORTELL, 2006; MUELLER et al., 2012; MULLER et al., 2013).

1.8.3. Juvenile Demodikose

Bei der juvenilen Form handelt es sich um eine klinisch manifeste Demodikose bei Hunden die jünger als zwei bis vier Jahren sind. Diese Form der Demodikose ist häufig mit der lokalisierten Form vergesellschaftet. Die letztere heilt in den allermeisten Fällen spontan aus (MUELLER et al., 2012).

1.8.4. Adulte Demodikose

Von einer adulten Demodikose spricht man bei Hunden ab einem Alter von vier Jahren. Bei diesen Patienten muss unterschieden werden, ob die Demodikose tatsächlich erst in diesem Alter aufgetreten ist oder ob sie vorher nur nicht diagnostiziert wurde (DUCLOS et al., 1994; MILLER et al., 2013).

Häufig handelt es sich bei der adulten Demodikose um die generalisierte Form. Wenn es sich um eine tatsächliche adulte Demodikose handelt, liegt in den meisten Fällen eine Grundursache vor, z. B. Hypothyreose, Hyperadrenokortizismus, Leishmaniose, maligne Neoplasien oder immunsuppressive Medikamente. Bei der Hälfte der Patienten kann jedoch keine Grundursache gefunden werden. In diesen Fällen wird eine gute Überwachung der Tiere empfohlen, da sich Krankheiten noch im Anfangsstadium befinden und noch nicht nachweisbar sein könnten (DUCLOS et al., 1994; MULLER et al., 2013).

1.8.5. Sonderform: Otodemodikose

Eine Sonderform stellt die Otodemodikose dar, bei der sich die Lokalisation auf das Ohr beschränkt. Die *Demodex*-Milben residieren hierbei im äußeren Gehörgang und können starken Juckreiz auslösen. Häufig ist die Otodemodikose mit einer Therapie-bedürftigen Otitis externa verbunden (KNOTTENBELT, 1994; MULLER et al., 2013).

1.8.6. Sonderform: Pododemodikose

Die Sonderform der Pododemodikose kann als Pododermatitis nur an einer Pfote auftreten oder aber auch ein zusätzliches klinisches Merkmal bei einer generalisierten Demodikose sein. Bevorzugte Stellen sind hierbei digital, interdigital und plantar und palmar. Es kommt zu schmerzhaften Ödemen, Follikulitis, Exudation und Krusten. Besonders schwerwiegend ist die Pododemodikose bei großen Rassen wie der Dogge, dem Berner Sennenhund oder auch dem Neufundländer da sie aufgrund der Belastung durch das große Körpergewichts zu großen Schmerzen und zu einer langwierig Behandlung führt (MUELLER, 2004; MILLER et al., 2013).

1.9. Diagnose der Demodikose

Zum Nachweis von *Demodex*-Milben gibt es verschiedene Methoden. Einige können schnell und unkompliziert in der Sprechstunde durchgeführt werden (tiefes Hautgeschabsel, Klebeband-Quetschmethode, Trichogramm), andere sind vergleichsweise invasiv für das Tier (z.B. Biopsie) oder benötigen etwas Wartezeit bis die Testergebnisse vorliegen (wie der Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion, (PCR)). Jedes dieser Nachweisverfahren hat Vor- und Nachteile, deren sich der Anwender bewusst sein muss, um das Ergebnis in Zusammenhang mit dem Patienten richtig zu interpretieren (MUELLER, 2004; RAVERA et al., 2011; PEREIRA et al., 2012).

1.9.1. Tiefes Hautgeschabsel

Das tiefe Hautgeschabsel ist beim Hund momentan der Goldstandard zum Nachweis von *Demodex*-Milben (MUELLER et al., 2012).

Dabei werden mehrere, circa (ca) briefmarkengroße Hautstellen am Hund untersucht. Idealerweise werden Regionen mit Primärläsionen, wie Papeln und Pusteln, beprobt. Bei Hunden mit sehr viel Fell ist es ratsam die Stellen zuvor zu rasieren (MUELLER et al., 2012). Mit einer Skalpellklinge, welche mit Paraffinöl benetzt ist, wird in Haarwuchsrichtung mit leichtem Druck so lange geschabt, bis eine kapilläre Blutung entsteht. Die kapilläre Blutung ist ein Indikator dafür, dass das Hautgeschabsel tief genug ist – die Hautkapillaren befinden sich nämlich in derselben Ebene wie die tiefen Haarfollikel. Um die Wahrscheinlichkeit eines positiven Geschabsels zu erhöhen, sollte die Haut während des Schabens immer wieder zwischen den Fingern gequetscht werden. Dadurch werden die Milben aus der Tiefe der Haarfollikeln an die Oberfläche gedrückt (BECO et al., 2007). Das abgeschabte Material wird anschließend auf einen Objektträger übertragen und mit einem Deckgläschen abgedeckt. Unter dem Lichtmikroskop kann das Präparat dann mit geringer Vergrößerung betrachtet werden (x 40 oder x 100 Linse) (MÜLLER, 2000b; PEREIRA et al., 2012).

Obwohl *Demodex*-Milben zur normalen Hautflora gehören, ist es ungewöhnlich bei nicht erkrankten Hunden eine Milbe im Hautgeschabsel zu finden. Aus diesem Grund ist eine klinische Demodikose beim Auffinden von mehr als einer Milbe sehr wahrscheinlich und gilt im Praxisalltag als diagnostisch (MUELLER et al., 2012). In seltenen Fällen können, trotz einer Demodikose, aufgrund von anatomischen Bedingungen keine Milben nachgewiesen werden (wie z. B. Hautverdickungen auf Grund von chronischer Erkrankung oder bedingt durch Zucht). In solchen Fällen kann eine Biopsie zur Diagnostik notwendig sein. In allen anderen Fällen gilt ein negatives Hautgeschabsel als aussagekräftiges Ergebnis dafür, dass der Patient nicht an Demodikose erkrankt ist (MUELLER, 2000; MÜLLER, 2000b; MALMASI et al., 2010).

1.9.2. Trichogramm

Das Trichogramm stellt eine Alternative zum tiefen Hautgeschabsel dar – vor allem an Körperstellen, an denen ein Geschabsel schwierig durchzuführen ist (wie beispielsweise um die Augen oder an den Pfoten). Für ein Trichogramm werden an den betroffenen Hautstellen mit einer Klemme ca. 50 bis 100 Haare ausgezupft, indem man die Haare in das Instrument einklemmt und mit einem kurzen kräftigen Zug in Haarwurzelrichtung zieht. Die Haare werden anschließend auf einen Objektträger in einen Tropfen Paraffinöl gelegt und mit einem Deckgläschen abgedeckt. Anschließend können die Haare unter dem Lichtmikroskop mit vierzig- oder hundertfacher Vergrößerung betrachtet werden (MÜLLER, 2000b; MUELLER et al., 2012).

Bei dieser Art der Probennahme darf die Lokalisation vorher nicht gequetscht werden, da es sonst zu einem Austreten des folliculären Keratins kommen kann, in dem sich die Milben befinden (FONDATI et al., 2010).

Wenn bei dieser Untersuchungsmethode *Demodex*-Milben nachgewiesen werden, gilt die Demodikose als bestätigt. Werden jedoch keine Milben nachgewiesen, ist die Demodikose nicht ausgeschlossen (MUELLER, 2000).

1.9.3. Klebeband-Quetschmethode

Bei dieser Methode wird ein durchsichtiger Klebebandstreifen auf die betroffene Hautstelle aufgeklebt. Anschließend wird die Haut mit dem Klebestreifen zwischen den Fingern gequetscht und der Klebestreifen danach abgezogen. Dieser wird danach auf einen Objektträger aufgeklebt und unter dem Mikroskop betrachtet (PEREIRA et al., 2012). Bei stark behaarten Hunden muss die Stelle vorher ausgeschoren werden.

Die Aussagekraft der Klebeband-Quetschmethode im Vergleich zum tiefen Hautgeschabsel wurde in einer Studie mit 30 Hunden mit klinisch manifester Demodikose überprüft. Bei diesen Patienten wurde jeweils eine Lokalisation ausgewählt, an der sowohl die Klebeband-Quetschmethode als auch ein tiefes Hautgeschabsel durchgeführt wurden. Bei beiden Proben wurden anschließend das Vorkommen und die Anzahl der verschiedenen Milbenstadien verglichen. Die Klebeband-Quetschmethode konnte bei diesem Vergleich mehr Larven und adulte Milben nachweisen als das Geschabsel. Bei Eiern und Nymphen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (PEREIRA et al., 2012).

Eine weitere Studie untersuchte die Möglichkeit der Klebebandquetschmethode als Verlaufskontrolle bei caninen Patienten die an juveniler Demodikose litten. Hierbei wurden im wöchentlichen Abstand Proben genommen. Verglichen wurden dabei das tiefe Hautgeschabsel und die Klebebandquetschmethode. Bei dieser Studie konnte eine gute Übereinstimmung festgestellt werden (BARILLAS et al., 2019).

Der große Vorteil dieser Methode liegt in der weniger traumatischen Methodik und der damit verbundenen höheren Patienten- und Besitzer-Compliance. Zusätzlich können mit diesem Nachweisverfahren einfacher und gefahrloser Proben an schwierigen Körperstellen, wie z.B. Pfoten, Gesicht und um die Ohren herum, genommen werden (PEREIRA et al., 2012; BARILLAS et al., 2019).

Allerdings gibt es mittlerweile auch eine Studie, bei der diese Methode im Vergleich zum Hautgeschabsel weniger gut abschnitt (VOGELNEST & GARIBOTTO, 2016).

1.9.4. Hautbiopsie

Bei einigen Patienten ist der Nachweis von *Demodex*-Milben auf Grund der Haarfollikel- und Hautbeschaffenheit schwieriger, beispielsweise beim Shar Pei, Scottish Terrier und Bobtail (MUELLER, 2004). Auch bei Patienten mit einer Pododermatitis kann es schwierig sein, die *Demodex*-Milben nachzuweisen (MUELLER et al., 2012). Hier kann eine Biopsie als Nachweismethode notwendig sein (MUELLER et al., 2012).

Die Probenentnahmestelle sollte bei Demodikoseverdacht nicht chirurgisch vorbereitet werden, da sich unter der Verwendung von Desinfektionsmitteln die Epidermis verändern und die Biopsieergebnisse beeinflussen kann. Im Normalfall reichen zwei bis drei 8-mm-Stanzbiopsien aus, um die Demodikose zu diagnostizieren. Die Stellen der Biopsieentnahme müssen mit einem Lokalanästhetikum unterspritzt werden. Bei besonders empfindlichen Bereichen, wie z. B. Beispiel im Gesicht oder den Pfoten, kann eine Sedation oder Narkose des Patienten notwendig sein.

Die Hautstanze wird senkrecht auf das betroffene Hautareal aufgesetzt und nur in eine Richtung gedreht. In dem Moment, in dem die Dermis abgehoben werden kann, wird die Stanze beiseitegelegt. Die Probe wird vorsichtig mit einer Pinzette an der Unterhaut festgehalten, ohne das Probenmaterial zu quetschen. Mit einem

Scherenschlag wird die Probe endgültig abgelöst, anschließend wird mit einem Tupfer vorsichtig das Blut abgetupft und die Probe in ein Probengefäß mit Formalin überführt (MUELLER, 2000).

1.9.5. Polymerase-Kettenreaktion

Die PCR ist ein Verfahren, um ausgewählte DNA-Sequenzen nachzuweisen. Bei diesem Verfahren werden mit Hilfe von verschiedenen Enzymen und Temperaturregulationen diese Sequenzen vervielfältigt und anschließend mit Hilfe von unterschiedlichen Markern evaluiert. So können z. B. Viren, Bakterien und Gendefekte erkannt werden. Genauso wird diese Art des Nachweises in der Forensik und bei einem Vaterschaftstest genutzt (STRYER, 1995).

Zum Nachweis von *Demodex*-Milben kann man für die PCR. Biopsien oder Haare mit Haarwurzeln als Ausgangsmaterial verwenden (RAVERA et al., 2011).

Mithilfe der Entwicklung dieser Methode konnten bei 17,6 % der klinisch gesunden Hunde *Demodex*-Milben nachgewiesen werden. Dies ist ein deutlich höherer Prozentsatz als beim Nachweis über Trichogramm oder tiefes Hautgeschabsel. Zusätzlich konnten mit zunehmender Anzahl der Proben pro Tier auf allen gesunden Hunden *Demodex*-Milben nachgewiesen werden. Der Nutzen dieser Methode ist allerdings eher im Bereich der Forschung anzusiedeln, da der hohe Aufwand und die damit einhergehend Kosten nicht mit dem praktischen Klinikalltag vereinbar sind (RAVERA et al., 2011).

1.9.6. Feinnadelaspiration

Bei Patienten mit Lymphadenopathie kann es möglich sein, dass Milben durch Talg, Lymphe oder Blut abgeschwemmt werden (MILLER et al., 2013). Mit einer Feinnadelaspiration können bei diesen schwerer betroffenen Fällen manchmal Milben in den Lymphknoten nachgewiesen werden. Doch diese Nachweismethode ist nicht zuverlässig und muss bei negativem Ergebnis mit weiteren Diagnostika belegt werden (MUELLER et al., 2012).

1.9.7. Abklatschpräparat

Bei einigen Patienten, welche Pusteln oder exudative Läsionen wie Fisteln haben, kann man versuchen, diese auszudrücken und das Exsudat mit einem Objektträger aufzunehmen. Diese diagnostische Methode ist nur im positiven Fall beweisend (MUELLER et al., 2012).

Wichtiger ist das Abklatschpräparat zur Diagnose von Sekundärinfektionen durch z.B. *Staphylococcus pseudintermedius* oder in selteneren Fällen durch gramnegative Stäbchen wie *Escherichia coli* oder *Pseudomonas aeruginosa*, wobei zur genaueren Differenzierung der Art des Bakteriums eine bakteriologische Kultur angelegt werden muss (MUELLER et al., 2012).

1.9.8. Standardized skin surface biopsy

In der Humanmedizin wird zur Diagnostik der Demodikose eine standardized skin surface biopsy (Oberflächenbiopsie) entnommen. Für diesen Test wird auf einen ca. 1 Quadratcentimeter (cm²) großen, gesäuberten Hautbereich ein Tropfen – etwa 0,05 Milliliter (ml) – Cyanakrylat-Kleber gleichmäßig aufgetragen. Nach fünf Minuten (min) ist der Kleber fest und kann mit der obersten Hautschicht abgezogen werden. Anschließend kann das so gewonnene Präparat unter dem Mikroskop ausgewertet werden (FORTON & SEYS, 1993; BUNYARATAVEJ et al., 2016).

Bei der Oberflächenbiopsie wird nur die oberste Hautschicht – das Stratum corneum – mit dem Haarfollikel entnommen. Milben, die sich bevorzugt in den Talgdrüsen aufhalten, wie z.B. *Demodex brevis* beim Menschen, kann man mit dieser Methode nicht nachweisen. (FORTON & SEYS, 1993).

In Indien wurde eine Studie über die Superglue Objektträgerabklatschmethode durchgeführt. Bei 90 von 97 Hunden mit Demodikose konnte mit Hilfe des Cyanoakrylat-Klebers Milben und deren Entwicklungsstadien festgestellt werden. Zum Vergleich konnten mit dem tiefen Hautgeschabsel nur bei 86 Hunden Milben nachgewiesen werden (SINGH, 2019).

1.9.9. Bewertung der einzelnen Methoden in Bezug auf den Hund

Welche Methode die Geeignetste ist, hängt zum einen von der Fragestellung für den jeweiligen Patienten, der Lokalisation, an der die Probe genommen werden soll, und der Compliance von Besitzer und Patient ab.

Sowohl das tiefe Hautgeschabsel, die Klebeband-Quetschmethode, als auch das Trichogramm eignen sich als Nachweisverfahren für *Demodex*-Milben. Bei ängstlichen oder aggressiven Tieren und an schwierigen Lokalisationen, wie z. B. dem Auge, ist ein Trichogramm häufig die schnellste und am wenigsten gefährliche Methode für den Arzt und das zu behandelnde Tier. Bei allen Proben

muss jedoch die negative Interpretation immer in kritischem Zusammenhang mit der Probennahme, dem Patienten und den klinischen Symptomen ausgewertet werden (MUELLER, 2000; MUELLER et al., 2012; MILLER et al., 2013; SINGH, 2019).

Bei Patienten, bei denen ein hochgradiger Verdacht einer Demodikose besteht, jedoch keine der obigen Techniken ein positives Resultat ergab, sollte eine Biopsie in Betracht gezogen werden. Das gleiche gilt bei Hunden, bei denen eine zusätzliche Hauterkrankung vorliegen könnte (z.B. kutanes Lymphom) (GORTEL, 2006).

Die PCR ist ein Nachweisverfahren, welches auch bei Patienten positive Resultate liefert, die keine klinisch manifeste Demodikose haben und deswegen auch nicht behandlungsbedürftig sind. Zusätzlich sind die hohen Anforderungen und der damit einhergehende hohe finanzielle Aufwand ein weiterer Grund, warum diese Technik nicht in der Praxis genutzt wird. Dieser Nachweis wird daher hauptsächlich zu Zwecken der Forschung eingesetzt (RAVERA et al., 2011).

1.10. Therapie der caninen Demodikose

Es gibt verschiedene Ansätze für eine erfolgreiche Therapie eines Hundes mit Demodikose. Welche die richtige für einen Patienten ist, hängt vom jeweiligen Patienten und der Durchführbarkeit durch den Patientenbesitzer ab. Besitzer müssen ausreichend aufgeklärt werden, da die Therapie über einen längeren Zeitraum notwendig ist und nur dann Erfolg hat, wenn sie konsequent durchgeführt wird. Die klinische Symptomatik bessert sich in der Regel bevor die Milben verschwunden sind, weswegen unter Therapie regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden müssen (SINGH et al., 2011b).

Erst nach zwei negativen tiefen Hautgeschabseln im Abstand von vier Wochen und einer darüber hinausgehenden vierwöchigen Therapie gilt der Patient als gesund (GORTEL, 2006).

Eine weitere Herausforderung ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes für einen Therapiebeginn. Patienten mit juveniler, lokalisierter Demodikose können spontan in Remission gehen (MUELLER, 2004; MILLER et al., 2013).

Wird bei jungen Patienten früh mit der Therapie begonnen, kann nicht mehr sicher gesagt werden, ob das Immunsystem des Tieres die Milbenproliferation

selbstständig begrenzen hätte können. Aus diesem Grund sollten diese Hunde von der Zucht ausgeschlossen werden (GORTELL, 2006; SINGH et al., 2011b).

1.10.1. Amitraz

Amitraz (N'-(2,4-dimethylphenyl)-N[[2,4-dimethyl-phenyl)imino]methyl]-N-methyl-methanimidamide) ist ein Akarizid und Insektizid, welches bei Hunden mit Demodikose ab einem Alter von vier Monaten eingesetzt werden kann. Amitraz ist ein Monoaminoxidase-Inhibitor, ein Prostaglandin-Synthese-Inhibitor und ein Alpha-2-Agonist. Es bewirkt im Nervensystem der Milben eine Stimulation mit anschließender Lähmung bis hin zum Tod (MUELLER, 2004; TARALLO et al., 2009).

Amitraz wird topisch angewendet. Hierfür wird das Medikament mit Wasser in der gewünschten Dosierung angemischt und anschließend auf den Patienten aufgetragen. Die Lösung muss auf dem Patienten trocknen und darf nicht abgewaschen werden. Bei Hunden mit langem Fell ist es ratsam, dieses vorher zu kürzen. Es gibt verschiedene Konzentrationsvorschläge, von 0,025 % bis 0,05 %. Die Behandlungsintervalle liegen zwischen sieben und 14 Tagen (PARADIS, 1999; GORTELL, 2006; SINGH et al., 2011b). Je höher die Konzentration und je kürzer die Intervalle, desto höher die Wirksamkeit, aber desto ausgeprägter auch die Nebenwirkungen (HUGNET et al., 1996; MUELLER, 2004). Als Alpha-2-Agonist kann Amitraz Nebenwirkungen wie Sedation, Bradykardie, Hypothermie und Hyperglykämie hervorrufen. Diese können bis zu 24-48 Stunden nach Applikation auftreten. Deswegen wird angeraten, bei Diabetikern besonders vorsichtig zu sein und bei kleinen Hunden die Dosierung zu halbieren (GORTELL, 2006). Bei besonders starken Symptomen können sie mit Atipamezol oder Yohimbin behandelt werden (HUGNET et al., 1996).

Bei Hunden mit einer Pododemodikose oder einer durch *Demodex*-Milben verursachten Otitis externa werden Lösungen aus Paraffinöl und Amitraz in einer Konzentration von 0,13 % bis 2 % mit einem Behandlungsintervall von einmal täglich bis alle drei Tage empfohlen (MUELLER, 2004).

Eine Therapie mit Amitraz sollte nicht von Personen durchgeführt werden, welche Monoaminoxidase-Hemmer, wie z. B. Antidepressiva, einnehmen. Auch Schwangere und Patienten mit Diabetes mellitus, Parkinson oder Atemwegserkrankungen sollten die Behandlung delegieren (GURSOY et al.,

2005; GORTEL, 2006). Grundsätzlich sollte die Anwendung nur in einem gut belüfteten Raum erfolgen und die Lösung nur mit Hilfe von Handschuhen aufgetragen werden (GORTEL, 2006).

1.10.2. Makrozyklische Laktone

Makrozyklische Laktone potenzieren die Aktivität der Glutamat-gesteuerten oder der Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-gesteuerten Chloridkanäle des Nervensystems der Milben. Dies führt zu einer erhöhten Permeabilität für Chlorid-Ionen. Es kommt dadurch zu Blockaden im neuronalen Netzwerk der Milben und somit zur Paralyse und zum Tod derselben (MUELLER, 2004; GORTEL, 2006). Makrozyklische Laktone können die Blut-Hirn-Schranke der Hunde normalerweise nicht überqueren. Da Säugetiere keine peripheren Glutamat-gesteuerten Chloridkanäle besitzen, beziehungsweise die GABA-gesteuerte Chloridkanäle sich nur im zentralen Nervensystem befinden, sind diese Medikamente in der Regel nicht toxisch für Säugetiere (MEALEY et al., 2001). Durch die orale Verabreichung können sie auch bei schweren Hautveränderung eingesetzt werden und die Anwendung ist für den Besitzer oft einfacher.

Zu den makrozyklischen Laktone zählen unter anderem Ivermectin, Doramectin und Selamectin aus der Gruppe der Avermectine sowie Milbemycinoxim und Moxidectin aus der Gruppe der Milbemycine (MUELLER, 2004; GORTEL, 2006).

1.10.2.1. Ivermectin

Ivermectin ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces avermitilis* und in Deutschland nur als Injektionslösung für Rinder, Rotwild und Schweine erhältlich (MERIAL; PARADIS, 1999).

Die Dosierungsvorschläge liegen bei 300-600 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) pro Tag einmal täglich oral. Häufig wird hierzu die erwähnte Injektionslösung genommen (GORTEL, 2006).

Besonderes Augenmerk muss bei Ivermectin auf potentielle neurologische Nebenwirkungen gelegt werden, weswegen die Patienten gut überwacht werden müssen. Es wird empfohlen, die Dosierung langsam über mehrere Tage einzuschleichen bis die finale Dosis erreicht ist (MUELLER & BETTENAY, 1999). Die Patientenbesitzer sollen verstärkt auf Müdigkeit, Lethargie,

Koordinationsprobleme und Mydriasis achten. Ein Auftreten dieser Symptomatik ist eine Kontraindikation für die weitere Gabe dieser Medikamente (MUELLER, 2004; GORTEL, 2006).

Bei vielen Hütehund-Rassen kann es auf Grund des Multi-Drug-Resistance-gene 1 (MDR 1)-Gendefektes dazu kommen, dass die Endothelzellen, die die Blut-Hirnschranke darstellen und normalerweise eine Penetration von Medikamenten in das zentrale Nervensystem verhindern, nicht normal arbeiten. Deswegen kann sich das Ivermectin im Zentralnervensystem anreichern und ist für diese Hunde toxisch. Einige Medikamente, wie z.B. Cyclosporin oder Spinosad, hemmen genau wie der MDR 1-Gendefekt das P-Glycoprotein und kompromittieren somit die Blut-Hirn-Schranke. Sie sollten aus diesem Grund nicht zusammen mit Avermectinen eingesetzt werden (MEALEY et al., 2001; GORTEL, 2006).

1.10.2.2. Doramectin

Doramectin ist eng verwandt mit Ivermectin, besitzt jedoch eine zusätzliche Cyclohexyl-Gruppe.

In einer Studie in Amerika wurde Hunden mit generalisierter Demodikose einmal pro Woche Doramectin, in einer Dosierung von 600 µg/kg, als subkutane Injektion verabreicht. Von den 232 teilnehmenden Hunden gingen 94,8 % in Remission. Zwei der Patienten zeigten Nebenwirkungen. Einer zeigte neurologische Ataxie und der andere zeigte eine lokale Irritation an der Injektionsstelle. Beide Symptome verschwanden wieder als die Therapie abgebrochen wurde (HUTT et al., 2015).

1.10.2.3. Selamectin

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen von Ivermectin wurde auch Selamectin, welches eine höhere therapeutische Breite aufweist, auf seine therapeutischen Möglichkeiten bei der caninen Demodikose hin untersucht. In den verschiedenen Studien konnte weder mit oraler noch mit subkutaner Applikation ein statistisch signifikanter Erfolg erzielt werden (FISHER & SHANKS, 2008; SCHNABL et al., 2010).

1.10.2.4. Milbemycinoxim

Milbemycinoxim ist ein Fermentationsprodukt von *Streptomyces hygroscopus aureolacrimosus* und ist zur Prophylaxe von Herzwürmern und gastrointestinalen Parasiten zugelassen (PARADIS, 1999).

Die Dosierung von Milbemycinoxim variiert in den Studien und Fallberichten von 0,5-3,1 mg/kg pro Tag (HOLM, 2003; GORTEL, 2006). Miller et al. behandelten Hunde mit Milbemycinoxim. In dieser Studie war die Dosierung mit 2 mg/kg erfolgreicher als niedrigere Dosierungen (MILLER et al., 1995). In den Praxisrichtlinien von 2011 wird eine Dosierung von 2 mg/kg pro Tag empfohlen (MUELLER et al., 2012).

Der größte Vorteil dieses Medikamentes liegt in der guten Verträglichkeit auch bei Ivermectin-sensiblen Patienten. Die Kosten dieses Medikamentes sind jedoch sehr hoch (GORTEL, 2006).

1.10.2.5. Moxidectin

Moxidectin ist beim Hund zur Therapie von Herzwürmern zugelassen. Studien zeigten aber bei einer oralen Gabe von 0,2-0,5 mg/kg/Tag gute Ergebnisse bei der Behandlung von Demodikose (WAGNER & WENDLBERGER, 2000; GORTEL, 2006; MUELLER et al., 2012).

Zusätzlich ist ein Spot-On Kombinationspräparat mit 2,5 % Imidacloprid und 10 % Moxidectin (Advocate[®], Bayer Healthcare) auf dem Markt erhältlich, welches zur Behandlung von Demodikose zugelassen ist. In einer Studie konnten mit einer wöchentlichen bis 14-tägigen Anwendung gute Ergebnisse bei Patienten erreicht werden, die eine mildere Verlaufsform der Demodikose hatten (HEINE et al., 2005; MUELLER et al., 2009b; PATERSON et al., 2009; PATERSON et al., 2014).

Die Nebenwirkungen, ähnlich denen des Ivermectin, treten häufiger und eher bei subkutaner als bei oraler Gabe auf, weswegen auch diese Art der Behandlung gut überwacht werden sollte (WAGNER & WENDLBERGER, 2000; MUELLER et al., 2012).

1.10.3. Isoxazoline

Isoxazol ist ein stickstoffhaltiger Heterozyklus. Isoxazoline werden in der Tiermedizin als Antiparasitika eingesetzt. Sie sind potente Inhibitoren der GABA-

und Glutamat-gesteuerten Chloridkanäle und lösen dadurch eine spastische Lähmung bei Flöhen, Milben und Zecken aus (GASSEL et al., 2014; MCTIER et al., 2016).

Zu den Isoxazolinen zählen die Wirkstoffe Fluralaner, Sarolaner und Afoxolaner. Nebenwirkungen können milde gastrointestinale Symptome wie Durchfall, Hypersalivation und Vomitus sein. In sehr seltenen Fällen konnte Lethargie als Nebenwirkung beobachtet werden. Alle der oben genannten Symptome scheinen nach Absetzen der Therapie reversibel zu sein (FOURIE et al., 2015)

1.10.3.1. Fluralaner

Fluralaner (Bravecto[®], MSD Tiergesundheit) ist ein synthetisches Insektizid und Akarizid aus der Gruppe der Isoxazoline. In Deutschland ist Fluralaner als Kautablette für den Hund erhältlich. Die Zulassung beschränkt sich derzeit auf die Bekämpfung von Zecken und Flöhen.

In einer südafrikanischen Studie wurden acht Hunde mit Demodikose einmalig mit mindestens 25 mg/kg Fluralaner behandelt. Einen Monat nach der Verabreichung war die Milbenzahl um 98,8 % reduziert. Nach 56 und 84 Tagen sogar um 100 % (FOURIE et al., 2015).

In einer noch nicht veröffentlichten, aber auf einer Konferenz in Krakau 2015 vorgestellten, europäischen Studie wurden 163 Hunde mit generalisierter Demodikose erfolgreich mit Fluralaner behandelt. Nach der ersten Behandlung waren über 80 % der Patienten negativ im tiefen Hautgeschabsel, nach einer weiteren Gabe waren alle Patienten negativ (KARAS-TECZA & DAWIDOWICZ, 2015).

In einer weiteren, kleineren Studie wurden vier an generalisierter Demodikose erkrankte Hunde im Alter von sieben Monaten bis 11 Jahren alle zwei Monate mit Fluralaner (Bravecto[®], MSD Tiergesundheit) in einer Dosierung von 25 mg/kg behandelt. Mit Hilfe eines Scoringsystems und Hautgeschabseln wurde nach der ersten Gabe eine Verbesserung der klinischen Symptome von 55,33 % bis 62,96 % festgestellt, nach der zweiten Gabe eine Reduktion von 98,1 % (ARIAS & CORDERO, 2016).

In Belgrad wurde ebenfalls eine Studie durchgeführt, bei der 20 mit Demodikose erkrankte Hunde mit Fluralaner behandelt wurden. Die Dosierung war 25-

56mg/kg einmalig. Bei Kontrollen wurden an Tag 0, 28, 56, 84 und 112 tiefe Hautgeschabsel an fünf verschiedenen Stellen durchgeführt. Zusätzlich wurden von 20 verschiedenen Regionen Haare gezupft, und eine PCR auf *Demodex*-Milben durchgeführt. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Milbenzahl im Durchschnitt um 98,9% reduziert werden konnte. Ab Tag 56 konnte bei keinem der Patienten mehr *Demodex*-Milben nachgewiesen werden (DJURIC et al., 2019).

1.10.3.2. Sarolaner

Sarolaner ist in Deutschland als Kautablette (Simparica[®], Zoetis) zur Bekämpfung von Zecken und Flöhen erhältlich. In einer Studie aus Südafrika wurden 16 Hunde in einem Alter von über sechs Monaten mit Sarolaner behandelt. Sie erhielten am Tag 0, 30 und 60 jeweils 2 mg/kg Sarolaner oral verabreicht. Tiefe Hautgeschabsel wurden an den Tagen 14, 29, 44, 59, 74 und 91 durchgeführt. Eine Einzeldosis von 2 mg/kg Sarolaner reduzierte die Anzahl der *Demodex*-Milben um 97 %. Nach einer zweiten oralen Behandlung konnten keine lebenden Milben mehr nachgewiesen werden. (SIX et al., 2016).

Eine weitere Studie untersuchte 81 Patienten aus Portugal, Frankreich, Ungarn und Italien. Die Patienten in dieser Studie wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe erhielt monatlich Sarolaner, 2-4 mg/kg oral, und die andere Gruppe erhielt wöchentlich oder monatlich ein Moxidectin/ Imidacloprid Spot on in einer Dosis von 2,5mg/kg. Kontrollen fanden an Tag 0, 30 und 60 und, wenn notwendig, an den Tagen 90,120,150 und 180 statt. Der Therapieerfolg wurde durch tiefe Hautgeschabsel an fünf unterschiedlichen Lokalisationen überprüft. 100 % der mit Sarolaner behandelten Hunde waren am Ende der Studie frei von *Demodex*-Milben. In der Gruppe die ein Spot on erhielten konnte bei 91,7% der Hunde keine *Demodex*-Milben mehr nachgewiesen werden (BECSKEI et al., 2018).

1.10.3.3. Afoxolaner

Afoxolaner ist ebenfalls ein Isoxazolin, welches in Form einer Kautablette gegen Flöhe und Zecken in Deutschland erhältlich ist (Nexgard[®], Merial/Boehringer Ingelheim). In einer südafrikanischen Studie wurden jeweils acht Hunde mit generalisierter Demodikose entweder mit Afoxolaner oder Imidacloprid/ Moxidectin behandelt. In der Afoxolaner-Gruppe reduzierte sich die Anzahl der

Milben nach 28 Tagen um 99,2 %, nach 56 Tagen um 99,9 % und nach 84 Tagen um 100 % (BEUGNET et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie in Kalifornien bei über 100 Hunden mit generalisierter Demodikose erzielt (ROSENKRANTZ & BOURGEOIS, 2017).

In einer weiteren Studie wurden sowohl Nexgard[®] und Nexgard[®]Spectra (Merial/Boehringer Ingelheim) als Therapie untersucht. Der Unterschied dieser Medikamente liegt darin, dass in Nexgard[®]Spectra zusätzlich MilbemycinOxim enthalten ist. Diese Kombination wird vom Hersteller empfohlen, wenn zusätzlich zur ektoparasitären Behandlung auch eine Entwurmung erfolgen soll. 30% der Patienten erhielten Nexgard[®]Spectra. An Tag 0, 28, 56 und 84 wurden tiefe Hautgeschabsel durchgeführt. An Tag 28 wurde eine Reduktion der *Demodex*-Milben Zahl von 87.6%, an Tag 56 96.5% und an Tag 84 98.1% festgestellt (LEBON et al., 2018)

1.10.4. Antimikrobielle Therapie

Hunde mit generalisierter Demodikose entwickeln häufig eine Sekundärinfektion mit *Staphylococcus pseudintermedius* oder *Pseudomonas aeruginosa*. Liegt eine Sekundärinfektion beim Patienten vor, wird empfohlen diese mit oraler Antibiose und topischen antimikrobiellen Shampoos (mit Chlorhexidin oder Benzoyl-Peroxid) zu behandeln. Durch das Shampooieren werden außerdem Krusten und Debris entfernt, die Milben, Entzündungsmediatoren und Exsudat enthalten. Dies trägt zum schnelleren Wohlbefinden der Patienten und zur schnelleren Hautregeneration bei (MUELLER et al., 2012).

Bei jedem Patienten sollte vor Gabe eines oralen Antibiotikums eine bakteriologische Kultur mit einem Antibiogramm angefordert werden (SINGH et al., 2011b). Sollte dies aus zeittechnischen Gründen wegen eines hochgradig reduzierten Allgemeinbefindens des Patienten nicht möglich sein, hilft eine Abklatschprobe bei der ersten Einschätzung (Differenzierung von gram-positiven Kokken und gram-negativen Stäbchen). So kann ein erstes Antibiotikum empirisch gewählt werden, welches nach Erhalt der Ergebnisse des Antibiogramms angepasst werden sollte (MUELLER et al., 2012). Eine orale Antibiose muss häufig für sechs Wochen oder länger verabreicht werden (GORTTEL, 2006).

Eine Studie aus dem Jahr 2012 stellt die Notwendigkeit einer oralen Antibiose in Frage. Hier wurden 58 Hunde mit generalisierter Demodikose in zwei Gruppen randomisiert. Die eine Gruppe wurde mit systemischer Antibiose behandelt, die andere nicht. Die Erfolgsquote und die Zeit zur Remission der Pyodermie und der Demodikose waren bei beiden Gruppen identisch (KUZNETSOVA et al., 2012). Es muss aber erwähnt werden, dass alle Patienten in der Studie einmal wöchentlich mit einem antimikrobiellen Shampoo behandelt wurden.

1.10.5. Immunsuppressive Medikamente

Weil bei einer klinisch manifesten Demodikose immer eine Form der Immunsuppression vorliegt, sind immunsuppressive Medikamente kontraindiziert. Diese würden im schlimmsten Fall weiter zur Milbenvermehrung beitragen (SINGH et al., 2011b; MUELLER et al., 2012).

1.10.6. Therapiemonitoring

Die Überwachung von Patienten mit einer klinisch manifesten Demodikose richtet sich immer nach dem Schweregrad der Erkrankung und der Einschätzung des behandelnden Tierarztes. So kann bei hochgradig reduziertem Allgemeinbefinden oder Sepsis die stationäre Aufnahme in einer Tierklinik notwendig sein. In den meisten Fällen kann die Behandlung dieser Erkrankung in Zusammenarbeit mit den Besitzern aber ambulant erfolgen.

Zur Überwachung des Therapieerfolges werden monatliche Tierarztbesuche mit tiefen Hautgeschabseln an den Stellen mit den sichtbarsten und neuesten Läsionen empfohlen (MUELLER et al., 2012). Zusätzlich kann in diesen Präparaten die Anzahl der noch lebenden Milben und der verschiedenen Entwicklungsstadien gezählt und mit den vorhergegangenen Besuchen verglichen werden. So kann evaluiert werden, ob die Therapie anschlägt (GORTEL, 2006; MUELLER, 2012).

In einer Studie wurden IL-5 und TGF- β bei Patienten im Verlaufe der Demodikose-Therapie gemessen. Zeitgleich zur Verbesserung der Demodikose sanken die Werte von IL-5 und TGF- β , was die Frage aufwarf, ob dies nicht in Zukunft ein weiterer Wert zur Therapieüberwachung werden könnte (TANI et al., 2002).

1.10.7. Therapiedauer

Unabhängig davon, welche Therapieform gewählt wurde, sollte die Behandlung nicht bei klinischer Genesung beendet werden, sondern einen Monat über das zweite negative Kontrollgeschabsel hinaus durchgeführt werden. Dies ist unter anderem auf die Überlegung zurückzuführen, dass bei einem Geschabsel immer nur sehr kleine Bereiche der Haut untersucht werden können und man eventuelle Milbenpopulationen übersieht (MUELLER et al., 2012).

1.10.8. Therapieversagen/Rezidive

Häufig ist ein Versagen der Therapie auf eine fehlerhafte Durchführung der Therapie, durch mangelnde Aufklärung oder eine zu kurze Therapiedauer zurückzuführen. Eine klinische Remission kann erreicht werden, bevor alle Milben abgetötet sind (SINGH et al., 2011b). Eine nicht besser werdende Klinik kann ihre Ursache in der nicht oder nicht ausreichend behandelten Sekundärinfektion oder einer anderen zugrunde liegenden Krankheit, wie z. B. Hypothyreose, haben (MUELLER, 2004). Auch Hündinnen können in jedem neuen Sexualzyklus einen erneuten Schub einer schon erfolgreich behandelten Demodikose entwickeln. Deswegen wird in solchen Fällen zur Kastration geraten (MUELLER et al., 2012).

Bis zum heutigen Zeitpunkt ist nach Wissen der Autorin keine Resistenz einer Milbenart gegen ein Medikament beschrieben (MUELLER et al., 2012). Sollte sich jedoch trotz konsequenter und korrekt durchgeführter Therapie keine Besserung einstellen, ist der Wechsel zu einem anderen Medikament angeraten (MUELLER, 2004).

1.11. Prognose

Die Prognose für eine erfolgreiche Demodikose-Therapie ist gut. Abhängig von verschiedenen Faktoren haben die einzelnen Demodikose-Formen Abstufungen in ihrer Prognose. So hat die juvenile Demodikose eine bessere Prognose als die adulte Form, ebenso wie die lokalisierte gegenüber der generalisierten Demodikose. Ein wichtiger prognostischer Faktor bei der Behandlung der adulten generalisierten Demodikose ist, ob eine Grundursache für die Immunsuppression gefunden wurde und erfolgreich therapiert werden kann (MUELLER, 2004; GORTEL, 2006; SINGH & DIMRI, 2014).

1.12. Zucht

Aufgrund der hereditären Komponente in der Pathogenese der Demodikose sollen Hunde, die eine klinisch manifeste Demodikose entwickelt haben und bei denen eine akarizide Therapie notwendig war, nicht mehr zur Zucht genutzt werden (MUELLER et al., 2012).

1.13. Demodikose bei anderen Säugetieren

1.13.1. Humane Demodikose

Die *Demodex*-Milbe ist auch beim Menschen ein ubiquitär vorkommender Kommensale der Haut. In einer Studie konnten im Verlauf von drei Jahren immer wieder dieselben Milbenpopulationen an demselben Menschen festgestellt werden (BONNAR et al., 1991; PALOPOLI et al., 2015).

Beim Menschen leben die Milben bevorzugt im Gesichtsbereich und hier häufig in den Augenbrauen und Wimpern (DHINGRA et al., 2009), außerdem im Nacken und in perioralen, periorbitalen und periaurikulären Bereichen (HSU et al., 2015). Die humanspezifischen Milben sind *Demodex folliculorum* im Infundibulum des Haarbalges und *Demodex brevis* in den Talgdrüsen und deren Ausführungsgängen (BAIMA & STICHERLING, 2002).

Beim Menschen unterscheidet man zwischen einer primären und sekundären Demodikose. Die sekundäre Demodikose wird in der Regel durch einen immunsuppressiven Prozess, wie z. B. einer Leukämie, ausgelöst (HSU et al., 2015). In der Humanmedizin gibt es verschiedene dermatologische Krankheitsbilder, bei denen eine Milbenbeteiligung angenommen wird oder nachgewiesen ist – unter anderem Rosacea, Pytriasis folliculorum und Blepharitis (FORTON et al., 2005; HSU et al., 2015).

Interessanterweise konnte in einer Studie im Jahr 2015 festgestellt werden, dass sich einzelne DNA-Sequenzen von *Demodex folliculorum* verschiedenen geografischen Ursprungsgebieten zuordnen lassen (Afrika, Europa, Lateinamerika und Asien). Anhand dieser Funde versuchen Wissenschaftler die Völkerwanderungen besser nachvollziehen zu können (PALOPOLI et al., 2015).

1.13.2. Feline Demodikose

Bei der Katze ist die Demodikose eine seltene Erkrankung. Sie wird vorwiegend durch *Demodex cati* und *Demodex gatoi* ausgelöst. Genau wie der Hund, kann auch die Katze eine lokale oder generalisierte Demodikose entwickeln. Die lokale Form ist jedoch seltener und es sind vor allem der Gesicht- und Kopfbereich mit den Ohren betroffen (MILLER et al., 2013). Juckreiz ist ein häufiges Symptom einer Demodikose bei der Katze. Die dadurch bedingte selbst-induzierte Alopezie tritt am häufigsten am Ventrum, der Innenseite der Oberschenkel und den Vorderbeinen auf. Zusätzlich oder alleine können auch eine miliare Dermatitis, Komedonen, Schuppen, Papeln und Krusten auftreten (BEALE, 2012; FERREIRA et al., 2015).

1.13.3. Bovine Demodikose

Beim Rind sind die am häufigsten betroffenen Bereiche der Hals, der Widerrist, die Schultern und die Vordergliedmaße. Es bilden sich Papeln, Pusteln, Knötchen und Zysten in unterschiedlichen Größen. Je nach Verlauf der Erkrankung, können sich diese über den gesamten Körper ausbreiten. Bei einigen Tieren kann man die Veränderungen nicht sehen, sondern nur mit den Händen fühlen (ABU-SAMRA & SHUAIB, 2014)

1.13.4. Demodikose der Maus

Es gibt verschiedene *Demodex*-Milben, die auf der Maus leben können und die sich durch ihre geografische Herkunft unterscheiden. Zusätzlich gibt es bei der Maus *Demodex flagellarus*, eine der größten *Demodex*-Milben, deren Lebensraum sich auf den Genitalbereich beschränkt. Die Übertragung dieser *Demodex*-Milbe erfolgt bei der Geburt von der Mutter auf den Nachwuchs beziehungsweise während des Geschlechtsaktes auf das Partnertier. Bei Mäusen verläuft selbst eine erhebliche Manifestation von *Demodex*-Milben ohne klinische Symptome (IZDEBSKA & ROLBIECKI, 2015).

2. Klinische Scoringsysteme

2.1. Wofür werden klinische Scoringsysteme benötigt?

In der evidenzbasierten Medizin wird der wissenschaftliche Fokus auf den Patienten gelegt. Man möchte weniger durch Erfahrungsberichte die optimale Therapie für den Patienten zusammenstellen, sondern auf Grund von wissenschaftlichen Erkenntnissen. Bei dieser Art der Aufarbeitung rücken besonders Übersichtsstudien und randomisierte Studien in den Interessensmittelpunkt (BAETHGE, 2014).

In wissenschaftlichen Studien müssen die Testergebnisse vergleichbar und somit reproduzierbar sein, um z. B. die Wirksamkeit eines Medikamentes wiedergeben zu können. Hierfür gibt es besondere Anforderungen an die Scoringsysteme (OLIVRY et al., 2007). Für den Kliniker kann es trotzdem sehr schwierig sein die verschiedenen Studien zu vergleichen und auf den Praxis- oder Klinikalltag zu beziehen – denn in den seltensten Fällen gibt es eine Studie, deren eingeschlossene Patientenpopulation genau der eigenen Patientenpopulation entspricht. So können sich z.B. Alter, Geschlecht oder Begleiterkrankungen der Patienten in einzelnen Studien unterscheiden und die Übertragung auf die eigenen Patienten erschweren (BAETHGE, 2014).

Für die Kommunikation unter Tierärzten und Humanmediziner sowie für die individuelle Patientenverlaufskontrolle ist es wichtig, ein allgemeingültiges Schema zu haben, um den Krankheitszustand eines Patienten möglichst objektiv bewerten zu können.

In der Dermatologie stellen sich besondere Herausforderungen, da es für viele Krankheiten keine diagnostischen Tests gibt. In der Internistik können z.B. bei Leberkrankheiten die Leberwerte untersucht und auch im Verlauf betrachtet werden. Diese Ergebnisse sind objektiv und reproduzierbar (CHARMAN & WILLIAMS, 2000). In der Dermatologie müssen jedoch von jedem behandelnden Arzt individuell die jeweiligen pathologischen Veränderungen beschrieben werden. Auf Grund der subjektiven Wahrnehmung jedes einzelnen Arztes und Patienten kann hierbei nicht per se von einer identischen Beurteilung durch einen anderen Arzt oder Patienten ausgegangen werden.

Eine zusätzliche Schwierigkeit in der Tiermedizin gegenüber der Humanmedizin ist die Kommunikation mit dem Patienten. Soll z. B. erfasst werden, wie die Lebensqualität des Patienten durch die Krankheit beeinflusst wird, muss der Besitzer für sein Tier sprechen. Vergleichbar ist diese Situation am ehesten mit der Pädiatrie, wo Eltern von Säuglingen und Kleinkindern Fragebögen für ihre Kinder ausfüllen müssen. Weitere Unterschiede in der Wahrnehmung des Verhaltens eines Tieres entstehen durch Haltung und Beziehungsintensität. So wird der Halter eines Hofhundes – im Gegensatz zum Halter eines Wohnungshundes, der mit im eigenen Bett schläft – gewisse Verhaltensmuster gar nicht wahrnehmen können (FAVROT et al., 2010b).

2.2. Was sollten klinische Scoringsysteme beinhalten?

In einer humanmedizinischen Studie wurden verschiedene dermatologische Scoringsysteme zum atopischen Ekzem auf Ihre Aussagekraft hin untersucht und evaluiert (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; PLANT et al., 2012).

Dabei waren bestimmte Kriterien wichtig, um ein optimales dermatologisches Bewertungssystem zu erhalten:

- Validität: Eine Studie sollte eine allgemeine Gültigkeit besitzen. Wird in dieser Messung auch tatsächlich das gemessen was im Ursprung beabsichtigt war?
- Inhaltsvalidität : Sind alle wichtigen Aspekte zur Beantwortung der Fragestellung in die Messung mit eingeflossen? Z. B. sind alle wichtigen Erkenntnisse einer Krankheit einbezogen?
- Konstruktvalidität : Bietet das Konstrukt dieser Messung zuverlässige Aussagen und ist mit anderen Scoringsysteme z. B. derselben Krankheit vergleichbar oder stimmt es überein?
- Maßstab der Validität ("Criterion"): Der Maßstab der Studie sollte mit dem Goldstandard korrelieren, wenn ein solcher vorhanden ist.
- Reliabilität - Zuverlässigkeit: Ist der Score zuverlässig? Wenn zwei oder mehrere Personen mit dem Score bewerten, sind die Ergebnisse dann gleich bzw. ähnlich? Und sind zwei Bewertungen von derselben Person ähnlich oder gleich?
- Konsistenz : Korrelieren die verschiedenen Elemente des Tests so miteinander, dass ein gemeinsames Merkmal gemessen wird?

- Empfindlichkeit : Hat der Score die Fähigkeit, klinische Veränderungen über einen Zeitraum hinweg festzustellen?
- Praktikabilität ("Convenience"): Ist der Test verständlich und gut durchführbar für die Bewerter und die Patienten?

Ähnliche Kriterien wurden auch bei der Entwicklung der Tests für canine atopische Dermatitis angewendet (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; OLIVRY et al., 2007; PLANT et al., 2012)

2.3. Beispiele für Scoringsysteme in der Tiermedizin

2.3.1. Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index

Der Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index, kurz CADESI, ist eine objektive Bewertungshilfe zur Beurteilung des Schweregrades der caninen atopischen Dermatitis. Die erste Version wurde 1997 vorgestellt (OLIVRY et al., 1997; OLIVRY et al., 2002b).

Dieser Score basiert auf einem numerischen System. So gibt es drei verschiedene pathologische Muster, die nach Schweregrad (0-3) eingeteilt werden: Erythem (akute Inflammation), Lichenifikation (chronische Inflammation) und Alopezie/ Exkorationen (Haarlosigkeit/ Kratzspuren). Der Körper wird für diese Bewertung in verschiedene Areale aufgeteilt, z.B. Pinna oder linke Vorderpfote. Anschließend werden die einzelnen Ergebnisse als Summationsscore zusammengefasst (OLIVRY et al., 1997; OLIVRY et al., 2002b; OLIVRY et al., 2002a).

Über die Zeit wurden verschiedene CADESI-Scores entwickelt um ein möglichst perfektes Scoringsystem zu erhalten. Die einzelnen CADESI-Arten unterscheiden sich anhand der Anzahl der zu bewertenden Hautareale, von 23 über 40 bis hin zu 62. Zusätzlich wird beim CADESI-03 noch die selbst induzierte Alopezie numerisch bewertet (OLIVRY et al., 2014).

Sowohl CADESI-03 als auch CADESI-04 wurden auf die von Charmain und William postulierten Kriterien für ein gutes Bewertungsschema überprüft.

2.3.2. Canine Atopic Dermatitis Lesion Index

Der Canine Atopic Dermatitis Lesion Index (CADLI) ist ein weiteres, auf der Idee des CADESI beruhendes, Bewertungsschema. Die Entwickler dieses Scores wollten mit der Reduzierung der zu bewertenden Körperregionen und mit Nutzung der Expertise von erfahrenen Dermatologen einen einfacher und schneller zu handhabenden Score als den CADESI entwickeln (PLANT et al., 2012).

Erytheme, Exkorationen, Erosionen, Alopezie, Lichenifikationen und Hyperpigmentationen werden hierbei mit einem numerischen Wert von Null bis Fünf beurteilt. Der Körper wird in fünf Bereiche aufgeteilt: Kopf/Ohrmuscheln, Vordergliedmaßen, Hintergliedmaßen, Thorax/Achseln und Abdomen/Inguinalbereich (PLANT et al., 2012).

In einer Studie benötigten Untersucher für die Auswertung des CADESI-03 durchschnittlich 12,6 Minuten (min) und für den CADLI 1,9 min. Da der CADLI erst nach dem CADESI entstanden ist, konnte dieser anhand dessen validiert werden und zeigte ein gutes Ergebnis Korrelationskoeffizient 0,84 (r). In einem Bland-Altman-Plot ist die Reproduzierbarkeit mit sehr guten Korrelationen der einzelnen Untersucher mit sich selbst und untereinander nachgewiesen worden. Ähnlich wie beim CADESI ist auch beim CADLI die Korrelation innerhalb eines Untersuchers höher ($r=0,98$) als zwischen mehreren Untersuchern ($r=0,92$) (PLANT et al., 2012).

Ein weiterer wichtiger Parameter für ein erfolgreiches Scoringssystem ist die Fähigkeit Veränderungen zu erkennen. In diesem Fall wurde der CADLI als Folgeuntersuchung bei neun Hunden durchgeführt, welche eine adäquate Therapie bekamen. Diese Veränderungen im Laufe der Behandlung konnten gut nachgewiesen werden. So verbesserten sich die Hunde nach 20-30 Tagen Therapiezeit im Durchschnitt um 7,44 Punkte (CHARMAN & WILLIAMS, 2000; PLANT et al., 2012).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

1.1. Patienten

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

Die Daten für diese Studie wurden im Rahmen der Studie „Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis“ (KUZNETSOVA et al., 2012) gesammelt.

Einschlusskriterien für die aktuelle Datenanalyse waren:

- Die Patienten mussten mit generalisierter Demodikose erkrankt sein und den Befall von entweder mindestens vier Hautarealen, einem Hautareal größer als 10cm² oder eine betroffene Pfote vorweisen.
- Es mussten mindesten drei Demodex canis Milben bei drei tiefen Hautgeschabseln nachgewiesen werden.
- Die Datensätze zur Evaluation der Patienten von zwei Tierärzten an mindestens einem Besuch mussten vollständig vorliegen.

Ausschlusskriterien der aktuellen Datenanalyse:

- Hunde die trächtig, laktierend oder mit Leishmaniose erkrankt waren.
- Hunde unter 1 kg Körpergewicht oder welche nicht älter als sieben Wochen waren.
- Hunde die in den letzten vier Wochen vor Studienbeginn Glukokortikoide bekommen hatten- es sei denn es war maximal 0,5mg/kg für weniger als vier Wochen.
- Patienten bei denen die Datensätze nicht vollständig vorhanden waren.

Bei allen Hunden handelte es sich um familiär gehaltene Tiere, die entweder mit in der Wohnung oder im Haus leben.

1.1.1. Beurteiler /Bewerter

Zwei examinierte Tierärzte, welche im Dermatologischen Service der Medizinischen Kleintierklinik der LMU-München arbeiteten führten die Untersuchung anhand des Behandlungsscores durch.

1.1.2. Scoring Sheet

Das Scoring Sheet, Anhang 1, wurde schon mehrfach in seiner standardisierten Form publiziert aber noch nicht validiert (MUELLER et al., 2009b; PATERSON et al., 2009; KUZNETSOVA et al., 2012). Er wurde in Anlehnung an den CADESI_03 entwickelt (OLIVRY et al., 2014). Zur Bewertung wurde der Körper in 36 Körperareale aufgeteilt. Beurteilt wurden hierbei verschiedene Läsionen, z. B. Erythem und Papeln/ Pusteln (KUZNETSOVA et al., 2012). Diese wurden nach einer Skala von 0, stimmt gar nicht, bis 6, hochgradig bewertet. Der Additionsscore am Ende der Untersuchung ergab den Schweregrad der Dermatologischen Erkrankung.(MEYER, 2008; MUELLER et al., 2009a; PATERSON et al., 2009; KUZNETSOVA et al., 2012).

1.1.2.1. Erläuterungen der anatomischen Areale

Die zu bewertenden Areale wurden zum Teil in Übergruppen zusammengefasst. Aufgrund der einfacheren Darstellungsweise sind die einzelnen Bereiche in einer Skizze näher beschrieben (Anhang 3; Skizze der Körperareale).

1.1.2.2. Erläuterungen der im Bewertungsscore angewandten klinischen Läsionen

Um eine optimale Aussagekraft über den klinischen Zustand des Tieres mit Hilfe des Scores zu erhalten, wurden verschiedene Läsionen bewertet. Anhand dieser Läsionen kann man nicht nur den Ist- Zustand bewerten, sondern auch über die Chronizität einer Erkrankung Rückschlüsse ziehen. So sind z. B. Rötungen ein Anzeichen von akuter Inflammation und Krusten als eine Ansammlung von trockenem Exsudat häufig sekundär zu Trauma.

1.1.2.2.1. Läsionen zur Bewertung von akutem Geschehen

- Erythem: Ein Erythem bezeichnet die Rötung der Haut welche direkt durch Entzündung hervorgerufen wird (MÜLLER, 2000a).
- Comedone/ Papeln: Comedonen oder Mitesser sind dilatierte Haarfollikel welche angefüllt sind mit verhornten Zellen und talgigem Material. Sie können aussehen wie kleine schwarze Pickel. Papeln dagegen sind solide Hauterhebungen von bis zu 1 cm Durchmesser hervorgerufen durch das Einwandern von Entzündungszellen in die Haut(MÜLLER, 2000a).

1.1.2.2. Läsionen zur Bewertung von chronischem Geschehen

- Kruste/ „follicular cast“: Eine Kruste besteht aus dem Zusammenhalt von trockenem Exsudat an der Hautoberfläche. Dieses kann sich aus Serum, Eiter, Blut, Schuppen und Medikamenten zusammensetzen. Häufig entsteht dieses sekundär wegen Juckreiz, Scheuern, Kratzen oder wegen der Entzündung. „Follicular casts“ sind manschettenähnliche Anhäufung von Keratin und follikulärem Material am Haarschaft (MÜLLER, 2000a).
- Alopezie: Alopezie beschreibt den partiellen oder vollständigen Haarverlust, sekundär durch Scheuern und Kratzen (MÜLLER, 2000a).

1.1.3. Datensammlung

Zu Beginn der Studie wurden die Patientendaten gesammelt und auf ihre Vollständigkeit hin überprüft. Die Patientendaten stammen aus der Studie „Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis“ (KUZNETSOVA et al., 2012). Die Ergebnisse der Untersuchung wurden in eine Tabelle übertragen und nach Läsion, Untersucher und dem Additionsscore aufgeschlüsselt.

1.1.4. Statistik

Zur graphischen Darstellung der Messergebnisse wurde ein Bland-Altman-Diagramm gewählt. Zusätzlich wurden in einem weiteren Graphen die Ergebnisse der Untersucher gegeneinander aufgetragen. Um die Reproduzierbarkeit der beiden Tierärzte miteinander zu vergleichen wurde der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet. Zur Unterscheidung einer statistischen Signifikanz im Unterschied der Bewertungen beider Ärzte wurde hier ein t-Test angewandt.

IV. ERGEBNISSE

1. Patienten

An der Studie nahmen 58 Hunde teil. Insgesamt wurden 252 Besuche ausgewertet. Im Durchschnitt hatte jeder Hund 4 Termine. Die kleinste Anzahl an Vorstellungen war ein Besuch und die höchste Anzahl waren 11 Besuche.

2. Übereinstimmung der Bewerter

Die Übereinstimmung der Bewerter wird in verschiedenen Grafiken dargestellt. So zeigt sich im Streudiagramm (Abbildung. 1) eine deutliche Häufung der Punkte in enger Beziehung zueinander. Im Bland-Altman-Plot (Abbildung 2) wird deutlich, dass die Bewertungen der beiden Tierärzte gut korrelieren. Die Ergebnisse sammeln sich in einem engen Bereich um den Mittelwert der Differenzen bei -2,13. Als Ausreisser liegen 6,72% der Ergebnisse außerhalb des Toleranzbereiches um den Mittelwert der Differenzen. Es liegt keine systematische Abweichung vor, da die Anzahl der Ausreiser nicht mit einer Erhöhung der Werte der Bewerter ansteigt.

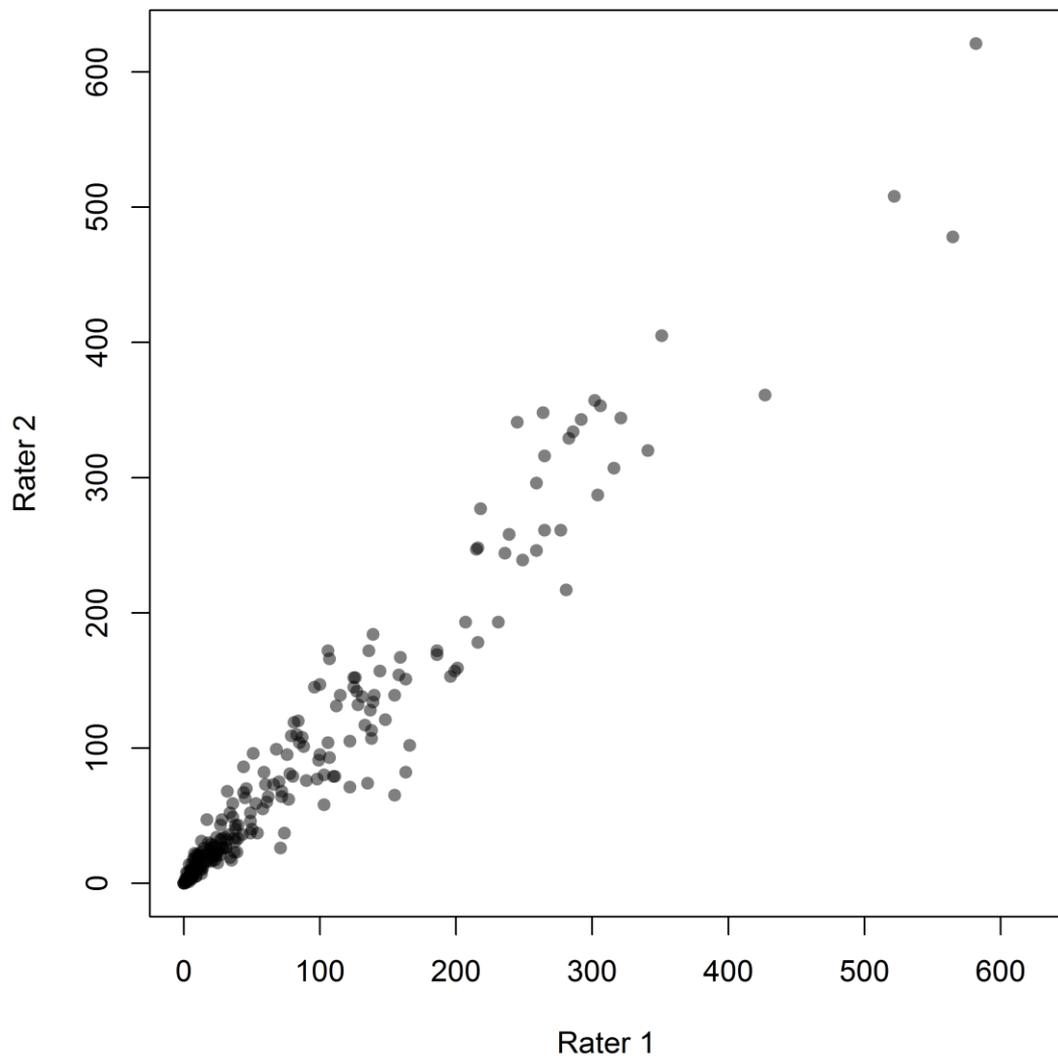


Abbildung 1: Streudiagramm der Scores der beiden Bewerter (Rater). In diesem Diagramm sind die beiden Bewerter gegeneinander auf der y- und x-Achse aufgetragen. Deutlich zu sehen ist hier der gute Zusammenhang durch die Sammlung der Punkte in einem engen Umfeld beieinander.

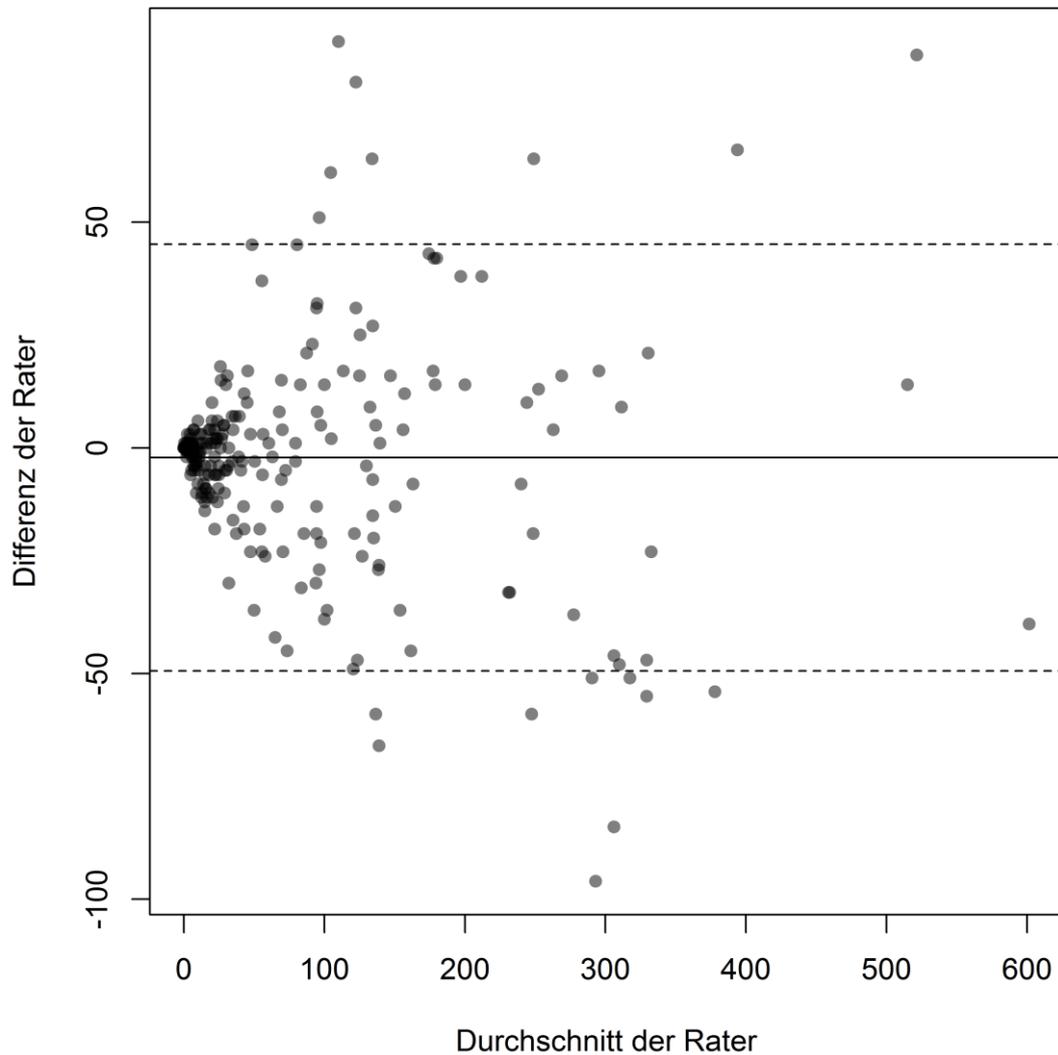


Abbildung 2: Bland-Altman-Plot; Dieses Punktediagramm zeigt die (systematische) Abweichung der beiden Bewerter. Die Differenz der Bewertungen auf der Y-Achse wird gegen den Mittelwert der Bewertungen auf der X-Achse aufgetragen. Die 3 dargestellten Linien zeigen den Mittelwert der Differenzen (durchgezogene Linie) und die oberen und unteren Begrenzungen eines 95 %-Konfidenzintervalls (gestrichelte Linie) an. Eine optimale Übereinstimmung der Bewerter wäre gegeben, wenn alle Datenpunkte auf dem Mittelwert der Differenzen aufgetragen wären. In dieser ist der Mittelwert bei -2,13.

Zusätzlich zeigt der Pearson's Korrelationskoeffizient mit $r=0,97$ einen starken Zusammenhang ($p<0,001$). Unter Berücksichtigung der Mehrfachbesuche mittels eines linearen gemischten Modells (Tabelle 1) zeigt sich ebenfalls ein gute Beziehung: Steigt der Gesamtscore von Bewerter 2 um einen Punkt, steigt der Gesamtscore von Bewerter 1 im Mittel um 0,95 Punkte ($p < 0,01$, Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse eines linearen gemischten Modells zum Zusammenhang der Scores beider Rater. Pro Hund wurde ein Random Intercept in die Modellgleichung aufgenommen, um Mehrfachbesuche zu berücksichtigen.

Einflussgröße	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
(Intercept)	1,97	2,17	0,37
Rater 2	0,95	0,01	<0,01

3. Zusammenhang der Bewertungen mit der Anzahl der Demodex Milben

Im Bland-Altman-Plot (Abbildung 3) wird der Durchschnitt der Bewertungen mit der Milbenzahl gegen die Differenz der beiden Rater mit der Milbenzahl aufgetragen. In dieser Darstellung liegt der Mittelwert bei 60,89 Punkten. Es liegen insgesamt 13 Datenpunkte (5,1 %) außerhalb der oberen und der unteren Grenze. Die Punkteverteilung um den Mittelwert zeigt eine mittlere Aussagekraft.

Auch die Verteilung der Datenpunkte im Streudiagramm (Abbildung 4) zeigt keinen deutlichen Zusammenhang. Pearson's Korrelationskoeffizient liegt bei $r = 0,54$ ($p < 0,001$), Spearman's Koeffizient beträgt $\rho = 0,64$ ($p < 0,001$).

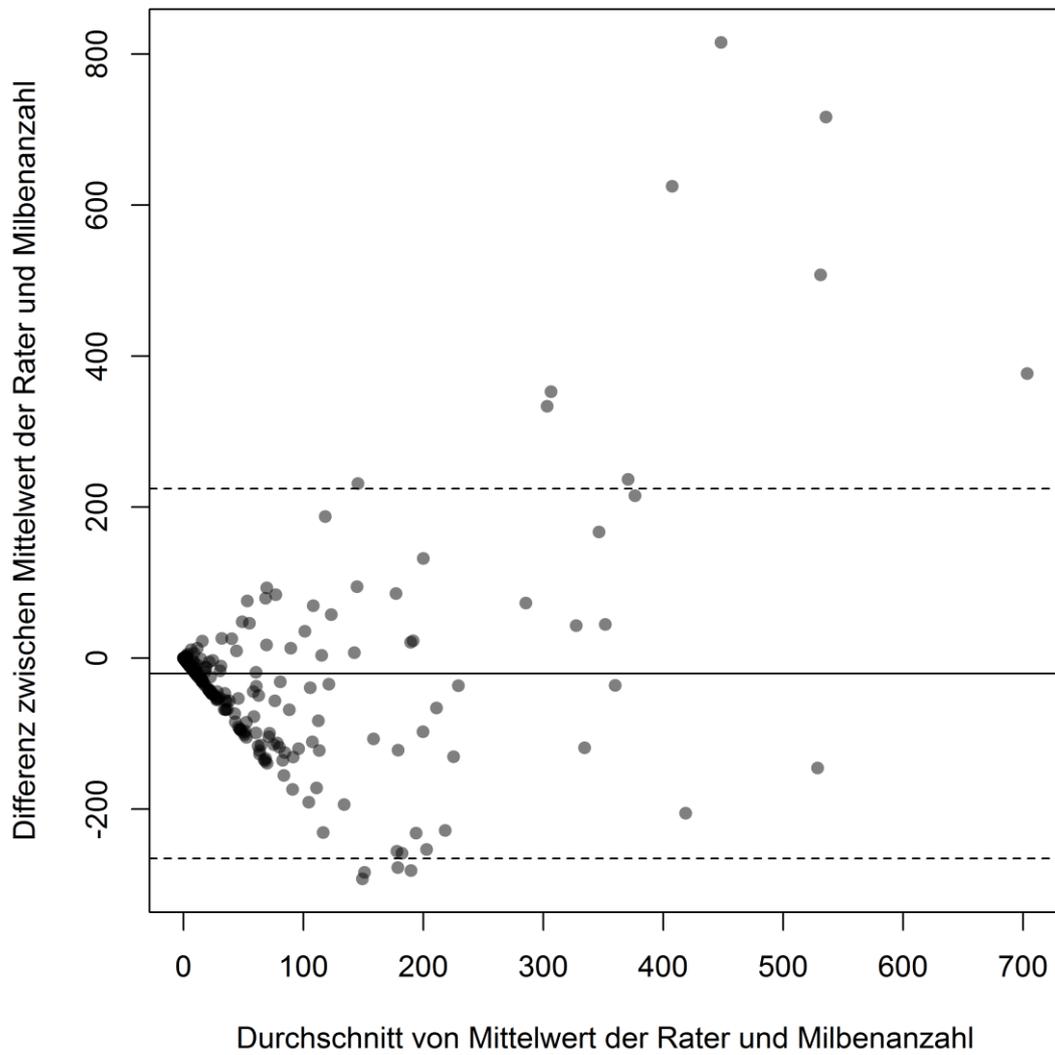


Abbildung 3: Bland-Altman-Plot. In diesem Punktediagramm wird die Beziehung zwischen der Differenz der Bewerter mit der Anzahl der Milben, gegenüber dem Durchschnitt der Bewerter mit der Anzahl der Milben aufgetragen. Der Mittelwert ist die durchgezogene Linie und liegt bei 20,41. Die gestrichelten Linien zeigen die oberen und unteren Begrenzungen bei einem 95% Konfidenzintervall.

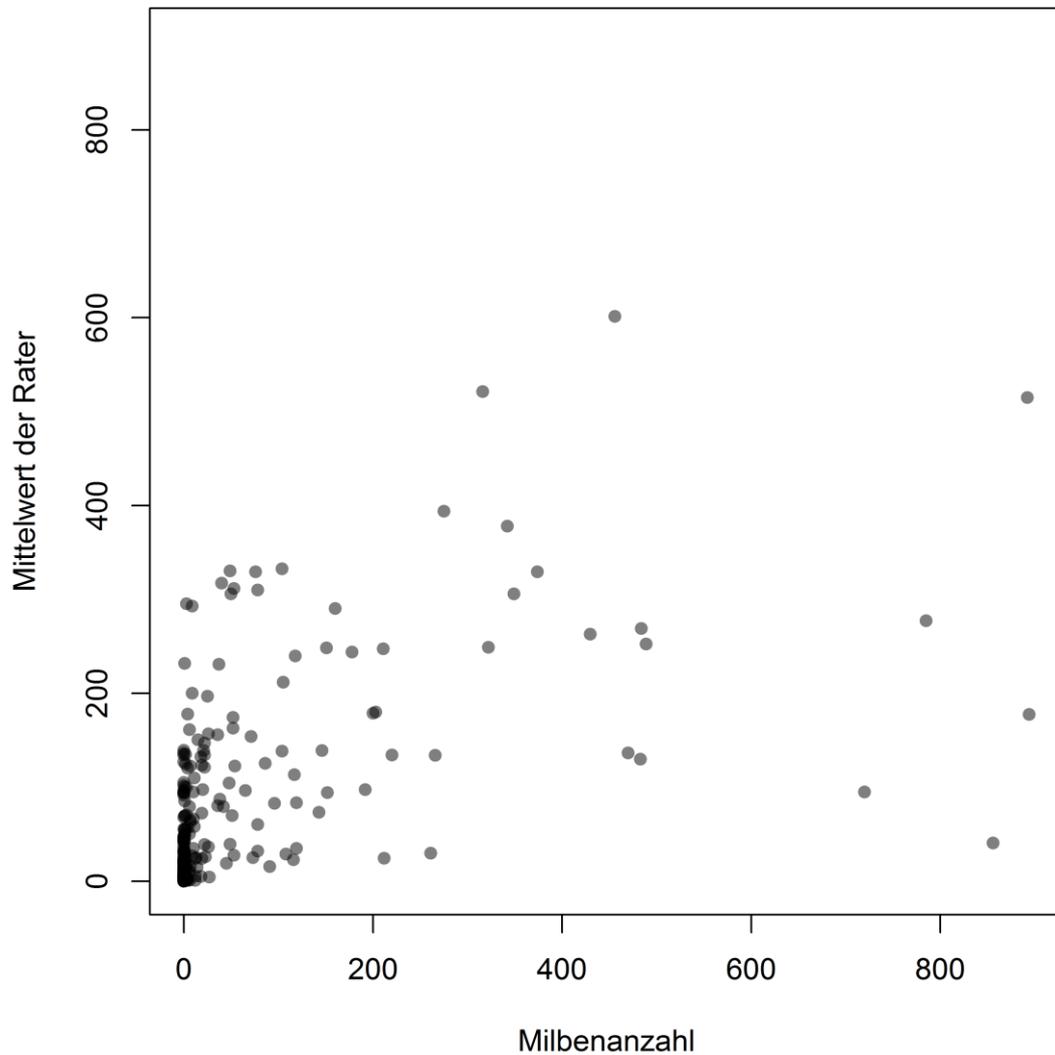


Abbildung 4: In diesem Scatterplot sind auf der x-Achse die Anzahl der nachgewiesenen Milben im tiefen Geschabsel gegen den jeweiligen Durchschnitt der Bewertungen aufgetragen.

Zusätzlich wurden ebenfalls in einem linearen gemischten Modell (Tabelle 2) die Anzahl der Milben mit dem Durchschnitt der beiden Bewerter verglichen. Hierbei zeigt sich ein guter Zusammenhang: Steigt die Anzahl der Milben um 1, steigt der Durchschnitt der Bewertermittelwerte um 0,79 Punkte ($p < 0,001$, Tabelle 2).

Tabelle 2: Ergebnisse eines linearen gemischten Modells zum Zusammenhang zwischen der Anzahl der Milben und dem Durchschnitt der beiden Rater. Hierbei wurde ein Random Intercept in die Modellgleichung aufgenommen, um Mehrfachbesuche zu berücksichtigen.

Einflussgröße	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
(Intercept)	-4,03	10,25	-0,7
Bewerter_mean	0,79	0,08	<0,0001

4. Sensibilität gegenüber Veränderungen

Betrachtet man die Scores der einzelnen Besuche mittels Boxplots (Abbildung 5), zeigt sich eine Häufung der Daten im unteren Bereich der Skala. Der Bonferroni-korrigierte Wilcoxon-Tests (Anhang 2) auf Veränderungen zeigt im Median einen Unterschied zwischen zwei Besuchen. Die 58 Hunde weisen eine unterschiedliche Zahl an Besuchen auf, sodass der statistische Nachweis eines Unterschieds ab Besuch 6 nicht mehr zuverlässig möglich ist.

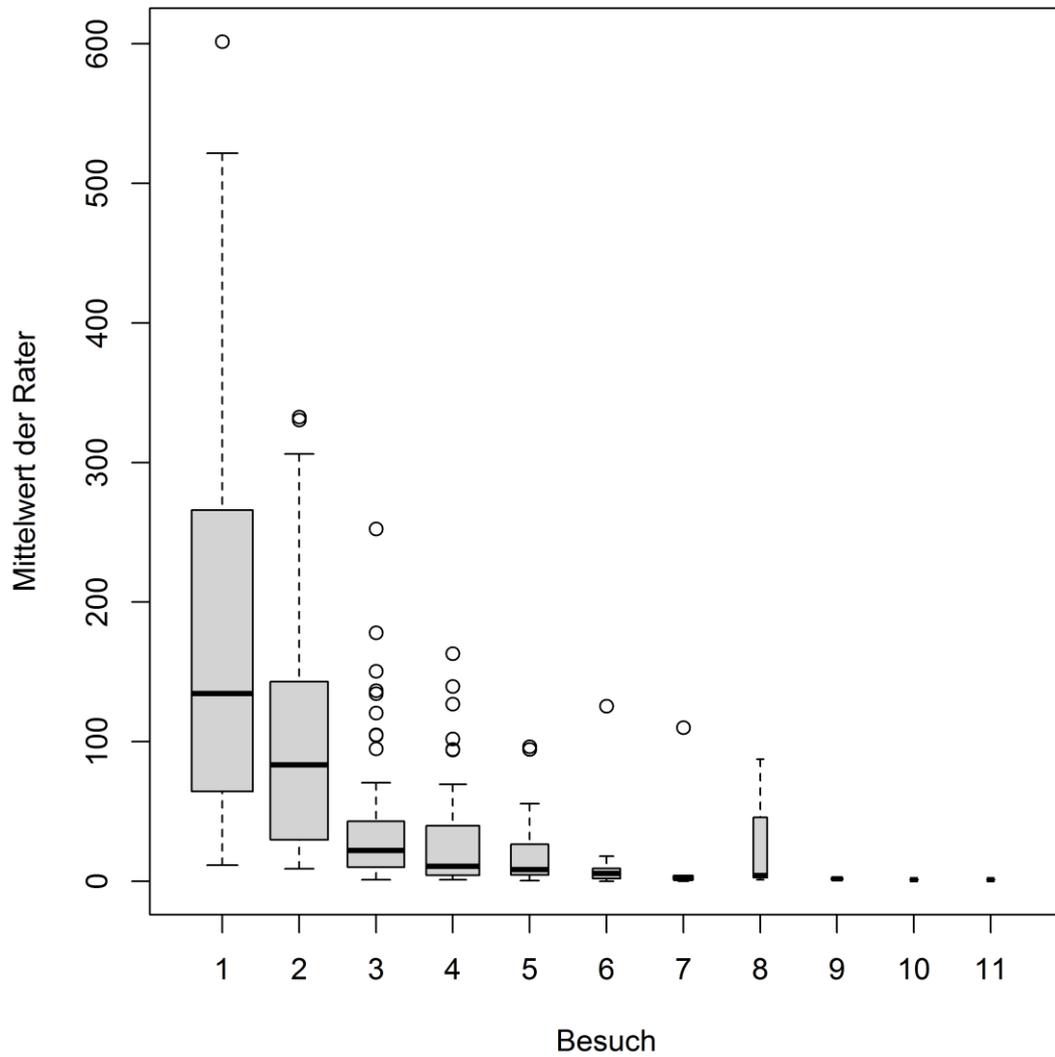


Abbildung 5: Boxplot, in dieser Grafik wurden auf der y-Achse der Mittelwert der Bewertungen aufgetragen und auf der x-Achse die Anzahl der erfolgten Besuche.

Im linear gemischten Modell (Tabelle 3) zeigt sich eine mittlere Reduktion zu Besuch eins im Vergleich mit den anderen Besuchen von 173 220,16 Punkten.

Tabelle 3: Ergebnisse eines linearen gemischten Modells hierbei wurde der Unterschied zwischen den einzelnen Besuchen verglichen. Zusätzlich wurde ein Random Intercept in die Modellgleichung aufgenommen, um Mehrfachbesuche zu berücksichtigen.

Einflussgrößen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
(Intercept)	208,82	16,32	<0,0001
Besuch 2 vs. 1	-173,57	23,25	<0,0001
Besuch 3 vs. 1	-193,45	23,51	<0,0001
Besuch 4 vs 1	-207,39	24,25	<0,0001
Besuch 5 vs 1	-205,43	30,51	<0,0001
Besuch 6 vs 1	-209,04	37,48	<0,0001
Besuch 7. vs 1	-212,58	48,95	<0,0001
Besuch 8 vs 1	-211,19	63,3	<0,001
Besuch 9 vs 1	-220,16	88,08	<0,0133
Besuch 10 vs 1	-218,84	123,51	<0,0781
Besuch 11 vs 1	-215,84	123,51	<0,0822

5. Unterschied zwischen Besuchen und Milbenzahl

Im Boxplot zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Besuchen und der Milbenzahl (Abbildung 6). Die Anzahl der Milben wird mit der Häufigkeit der Besuche geringer. Im linear gemischten Modell (Tabelle 4) ist ein Unterschied von mindestens 174 Milben bei den Besuchen zwei bis neun darstellbar.

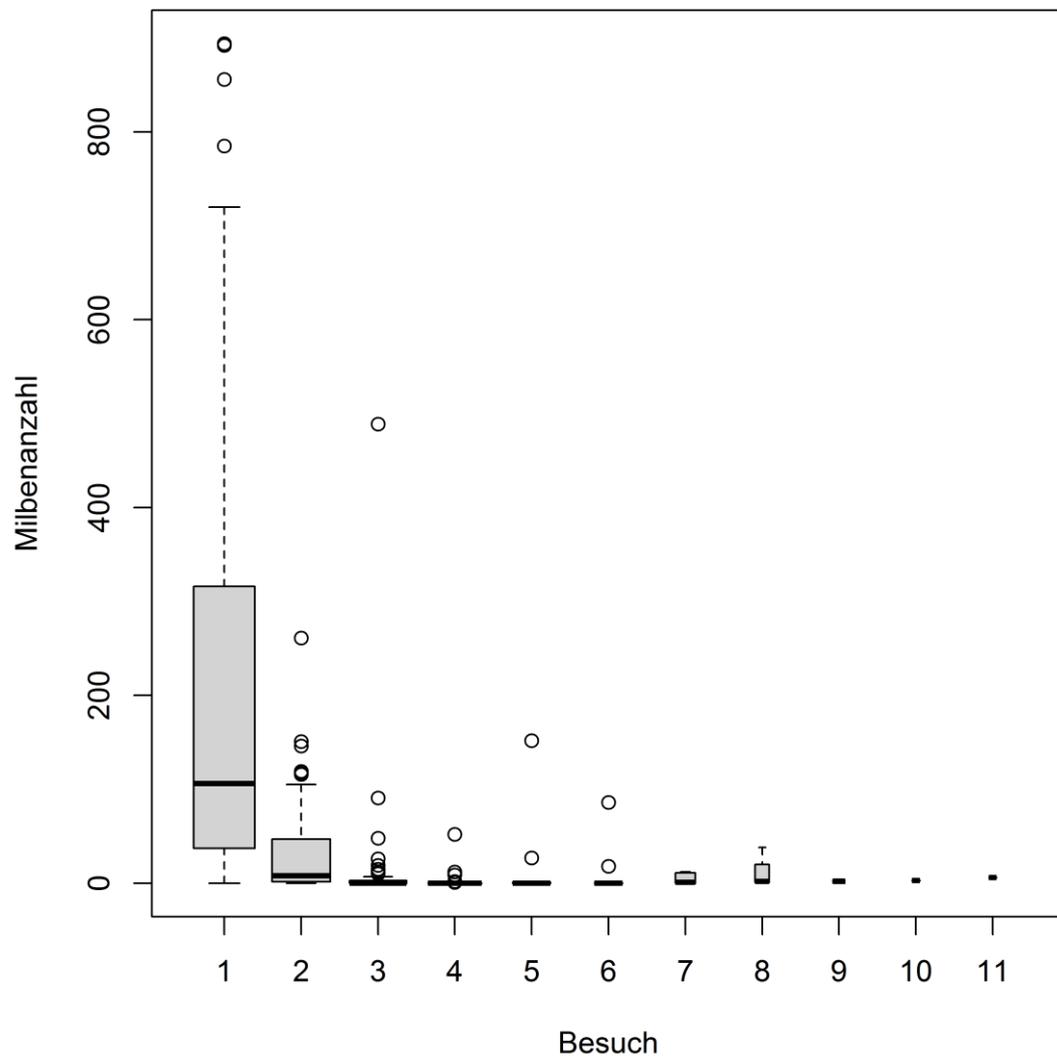


Abbildung 6: In diesem Boxendiagramm wird die Milbenzahl gegen die Besuche aufgetragen.

Tabelle 4: Ergebnisse eines linear gemischten Modells, hierbei wird der Unterschied zwischen Besuch und Milbenzahl verglichen.

Einflussgrößen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert
(Intercept)	208,82	16,32	<0,001
Besuch 1 vs 2	-174,08	23,75	
Besuch 1 vs 3	-193,62	24,00	
Besuch 1 vs 4	-206,94	24,72	
Besuch 1 vs 5	-200,46	30,92	
Besuch 1 vs 6	-200,75	37,87	
Besuch 1 vs 7	-205,25	49,34	
Besuch 1 vs 8	-198,82	63,73	
Besuch 1 vs 9	-206,82	88,63	
Besuch 1 vs 10	-205,82	124,28	
Besuch 1 vs 11	-202,82	124,28	

V. DISKUSSION

In dieser Studie wurden 252 Besuche von 58 Hunden, die an caniner Demodikose erkrankt waren, anhand eines klinischen Scoringsystems evaluiert.

1. Entwicklung des Bewertungsbogens

Die Entwicklung des CADLI verlief in mehreren Stufen. So wurde die Rohversion für zwei Wochen zur Diskussion gestellt und die Kritikpunkte, die daraus resultierten anschließend berücksichtigt. Die zu bewertenden Areale wurden nach der Studie von Favrot et al. ausgewählt. Hierbei wurden 843 Hunden die an atopischer Dermatitis erkrankt waren, auf die am häufigsten mit Läsionen betroffenen Hautareale untersucht (FAVROT et al., 2010b; FAVROT et al., 2010a; PLANT et al., 2012)

Der CADESI hat den Vorteil gegenüber dem CADLI, dass die erste Version 1997 publiziert und in den letzten Jahren mehrere Male verfeinert wurde. Für diese Dissertation wurden Publikationen über den CADESI-03 zugrunde gelegt. Dieser wurde weiter verfeinert und mit den Mitgliedern der Internationalen Task Force for Canine Atopic Dermatitis abgestimmt (OLIVRY et al., 2007).

Die Entwicklung des hier validierten Bewertungsscore hat sich stark an der des CADESI angelehnt. Zur Modifikation wurden akute und chronische Läsionen, welche im klinischen Bild der Demodikose sichtbar werden, ausgewählt. Zusätzlich wurden die Körperregionen abgeändert, so dass auch hier die typischen Lokalisationen einer Demodikose angesprochen werden.

2. Übereinstimmung der Bewerter

In dieser Studie sollte herausgefunden werden, ob das Bewertungsschema von mehr als einer Person mit einem ähnlichen bis gleichen Ergebnis genutzt werden kann. Für diese Frage wurde jeder Patient von zwei Personen mit diesem Schema bewertet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen im Streudiagramm und im Bland-Altman-Plot (Abb. 2) eine gute Übereinstimmung der Bewerter. Zusätzlich wird dies durch Pearson's Korrelationskoeffizienten verdeutlicht. Ein statistischer Unterschied zeigt sich bei dem linear gemischten Modell: Steigt der Gesamtscore von Bewerter 2 um einen Punkt, steigt ebenfalls der Gesamtscore

von Bewerter 1 um 0,95 Punkte ($p < 0,001$, Tabelle). Dieser statistisch aussagekräftige Wert wird allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit im klinischen Alltag keine weitere Aussagekraft besitzen, da der Unterschied in der Einteilung minimal ist. Beim CADESI-03 wurde diese Übereinstimmung mit Hilfe des Sparmanns Test festgestellt (OLIVRY et al., 2007). Eine Möglichkeit für die gute Übereinstimmung der beiden Bewerter könnte die lange Zusammenarbeit im selben Team und die gemeinsame Ausbildung sein. Um dies näher zu untersuchen müssten Bewerter gewählt werden, welche weder denselben Ausbilder hatten, noch im gleichen Service arbeiten. Dies konnte zum Zeitpunkt der Dissertation nicht nachträglich durchgeführt, da es sich hierbei um eine retrospektive Datenanalyse handelt. Es wäre auch in einer prospektiven Studie sehr schwierig, weil Patienten in einer Klinik immer von Untersuchern bewertet werden, die zusammenarbeiten. Weil aber die Läsionen und Körperregionen sehr genau definiert sind, ist es wenig wahrscheinlich dass die gute Übereinstimmung auf der Zusammenarbeit der zwei Untersucher beruht.

3. Milben vs. Bewerter

Eine weitere Überlegung war die Frage, inwieweit ein Ergebnis des Bewertungsschemas mit der Anzahl an Milben korrelieren könnte. In diesem Fall zeigt der Bland-Altman-Plot (Abb. 3) eine mittlere Aussagekraft und im Streudiagramm (Abb. 4) zeigt sich kein deutlicher Zusammenhang. Dies wird bestätigt durch Pearson's und Spearman's Korrelationskoeffizienten. Im Gegensatz zu diesem zeigt sich im linear gemischten Modell (Tabelle 2), dass ein guter Zusammenhang besteht. Bei diesem Ergebnis muss allerdings berücksichtigt werden, dass als Grundvoraussetzung für dieses Modell ein linearer Zusammenhang vorausgesetzt wird. Im Streudiagramm sind aber einige Ausreißer sichtbar, welche die Annahme einer Linearität einschränken. Eine zusätzliche Problematik ist mit der Probennahme der tiefen Hautgeschabsel verbunden. So wurden an jedem Hund nur selektive Stellen zur Durchführung des Geschabsels ausgewählt. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, dass an einer anderen Stelle potentiell mehr Milben zu finden gewesen sein könnten.

4. Sensitivity of change

Eine wichtige Fähigkeit für einen Bewertungsbogen, ist die Fähigkeit, Unterschiede zwischen verschiedenen Besuchen feststellen zu können. Diese Eigenschaft wird in der Wissenschaft genutzt, um unter anderem die Wirkung eines Medikamentes belegen zu können (STEFFAN et al., 2005; HORVATH-UNGERBOECK et al., 2009).

Bei der Entwicklung des CADLI wurde die Sensibilität gegenüber Veränderungen mithilfe eines Wilcoxon-Test überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass die Patienten im Durchschnitt beim Recheck nach der Behandlung 7,44 Punkte weniger erhielten als vorher (PLANT et al., 2012). Beim CADESI wurde sowohl Besitzer als auch der behandelnde Arzt vor und nach der Therapie gebeten auf einer Skala von 0-4, 0= keine Veränderung, 4= bestmögliche Veränderung, die Verbesserung des Patienten zu bewerten. Anschließend wurde der CADESI-04 Bewertungsbogen angewandt und dieser über die Prozente der Verbesserung ebenfalls in ein 4 Punkte Bewertungssystem übertragen. Diese drei Schemata wurden dann über die Spearman-Korrelation in Zusammenhang gesetzt (OLIVRY et al., 2014). Der Vorteil bei der Evaluierung des CADESI-04 sind die verschiedenen Gesichtspunkte die mit einfließen. So werden zwei subjektive Parameter, von Besitzer und behandelndem Arzt, in Zusammenhang mit einem objektiven Maßstab, CADESI-04 gesetzt. Der Vorteil der Evaluierung des CADLI liegt in der Objektivität. Diese wurde auch in diesem Test genutzt.

In dieser Studie wurde ebenfalls der Wilcoxon-Test (Anhang) angewandt. Mit diesem konnte gezeigt werden, dass ein Unterschied in den Medianen von zwei Besuchen vorliegt.

Eine Auffälligkeit ist, dass dieser Unterschied nur durchgehend nachweisbar war bis zu einer Anzahl von 6 Besuchen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei den höheren Besuchsanzahlen nicht mehr genügend vergleichbare Patienten vorhanden waren. Je weniger Patienten die Anzahl an Besuchen aufweisen, desto schwieriger ist der statistische Nachweis eines Unterschiedes. In dieser Studie war die Aussagekraft ab ca. 6 Besuchen nicht mehr ausreichend. Da aber die meisten Tiere nach vier Besuchen geheilt waren, wird diese Auffälligkeit als nicht klinisch relevant erachtet und der Score als sensitiv genug gesehen, eine klinische Verbesserung festzustellen.

5. Überprüfung der einzelnen Kriterien eines objektiven Bewertungsscore nach Charman et al. 2012

5.1. Validität

Die Validität einer Studie sollte dadurch gekennzeichnet sein, dass diese eine generalisierte Verbindlichkeit besitzt. Die Hauptfrage bei dieser Dissertation ist die Erstellung eines objektiven Bewertungsschemas, welches die mit caniner Demodikose erkrankten Hunde abhängig von ihrer Klinik einem Zahlenwert zuordnet. Hierbei ist die Übereinstimmung der Bewerter essentiell. Nur durch eine Reproduzierbarkeit eines solchen Testes kann Objektivität garantiert werden. Olivry et al. hat aus diesem Grund zum einen die beiden Prüfer miteinander verglichen. Diese haben den Hund innerhalb von einer Stunde jeweils bewertet. Zusätzlich hat er 31 Hunde von demselben Tierarzt mit einem Abstand von drei Stunden noch einmal untersuchen lassen, mit einem neuen Bewertungsbogen (OLIVRY et al., 2007). In der hier dargestellten Studie, wurde der gute Zusammenhang der Bewerter mit einem sehr hohen Korrelationskoeffizienten nach Pearson dargestellt. Allerdings hat in dieser Studie kein Tierarzt dasselbe Tier an einem Tag zweimal untersucht. Dies war im normalen Klinikbetrieb leider nicht möglich, weil Besitzer weder ihr Tier stationär in der Klinik lassen noch weitere drei Stunden selber in der Klinik bleiben wollten.

5.2. Inhaltsvalidität

Zur Inhaltsvalidität zählt man alle Gesichtspunkte, die in eine Messung mit einbezogen werden müssen, um die aktuelle Fragestellung zu beantworten.

Zur Verifizierung dieser Frage beim CADESI wurden die Mitglieder der Internationalen Task Force of Canine Atopic Dermatitis befragt. Der Bewertungsscore wurde solange verändert bis alle Mitglieder mit diesem einverstanden waren. Danach wurde dieser erst bei den Studienpatienten angewandt.

In dieser Studie, wurde der Bewertungsbogen einem Konsortium aus international anerkannten Spezialisten der Veterinärdermatologie vorgelegt. Diese evaluierten, ob die wichtigsten klinischen Symptome in diesen Bewertungsbogen mit eingeflossen sind. Dabei wurde ein Kritikpunkt geäußert, nämlich dass kein

Merkmal einer tiefen Pyodermie, wie Fistelgänge oder Zellulitis in die Bewertung mit eingeflossen ist. Da aber mit dem klinischen Score die Demodikose und nicht eine sekundäre Pyodermie bewertet werden sollte, wurde das nicht als negatives Kriterium angesehen.

5.3. Konstruktvalidität

Die Konstruktvalidität befasst sich mit der Frage, ob die Messergebnisse einer Studie annähernd übereinstimmen. In diesem Fall bedeutet das, ob die Ergebnisse zwischen den beiden Ratern in einen Zusammenhang setzen lassen. Dies kann in dieser Studie mit Pearson's Korrelationskoeffizienten dargestellt werden.

5.4. Maßstab der Validität

Im optimalen Fall kann man einen Score mit einem schon vorhandenen, bereits validierten Score vergleichen. Im Fall dieser Dissertation gibt es keinen Goldstandard. Aus diesem Grund ist dieser Score anhand eines vergleichbaren Scoringsystems, dem CADESI, entwickelt worden. CADESI steht für "Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index" (OLIVRY et al., 2014). Dieser wurde entwickelt um eine objektive Einteilung der caninen atopischen Dermatitis zu ermöglichen.

Für diesen Zweck wurde der Körper in feste Areale aufgeteilt. Diesen wird nach einem Bewertungsbogen, wie in dem hier zu evaluierenden Scoringsystem, ein Zahlenwert zugeordnet. Bewertet werden in diesem Bewertungsbogen eine feste Anzahl an typischen Läsionen, Erythem, Lichenifikation und Alopezie. Abschließend erhält man einen Summationsscore. In dem hier dargestellten Bewertungsbogen wurde der Körper in 36 Körperareale aufgeteilt und vier verschiedene Läsionen ausgewählt: Erythem, Komedonen/Papeln, Krusten/Haarmanschetten und Alopezie. Die numerischen Bewertungen reichen von 0 (nicht vorhanden) bis 6 (hochgradig). Am Ende dieses Bogens erhält man ebenfalls einen Additionsscore.

5.5. Reliabilität

Mit der Reliabilität soll die Zuverlässigkeit eines solchen Scoringsystems gewährleistet sein. In dieser Studie wurde mit Pearson's Korrelationskoeffizient ein starker Zusammenhang zwischen den beiden Bewertern und somit eine hohe Zuverlässigkeit für ähnliche oder übereinstimmende Ergebnisse gezeigt. In weiteren Studien könnte man die Übertragbarkeit mit einer höheren Anzahl an Bewertern weiter untersuchen und genauer bestimmen.

5.6. Konsistenz

Bei der Konsistenz wird die Fragestellung nach der Übereinstimmung der verschiedenen Anteile in einem Test gestellt.

In diesem Fall gibt es hierfür verschiedene Sicherheitsmechanismen. Der Erste greift schon bevor der Evaluierungsbogen genutzt wird. So muss ein Hund ein positives tiefes Hautgeschabsel vorweisen, damit die Diagnose der Erkrankung sichergestellt werden kann. Im Evaluierungsbogen selber sind dermatologische Läsionen ausgewählt worden, die typischerweise bei einer caninen Demodikose Erkrankung auftreten. Zusätzlich wurde noch ein Expertengremium befragt, ob diese Aufzählung der Läsionen das Krankheitsbild umfassend darstellt.

5.7. Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit beschreibt die Fähigkeit eines Bewertungsbogens, klinische Veränderungen über verschiedene Zeitabschnitte hinweg festzustellen. In dem hier untersuchten Bewertungsbogen wird durch den Wilcoxon-Test gezeigt, dass sich die verschiedenen Besuche voneinander unterscheiden.

5.8. Praktikabilität

Eine der wichtigsten Voraussetzungen, um einen Bewertungsbogen in den Praxis- / Klinikalltag zu integrieren, ist die Praktikabilität. Damit einhergehend sollte solch ein Bewertungsbogen verständlich dargestellt werden und einen nicht zu großen Aufwand an Zeit zur Durchführung benötigen.

Auch in der Literatur werden Scores unter diesem Aspekt miteinander verglichen. Hierfür hat Plant et al den CADESI dem CADLI direkt gegenüber gestellt. Im direkten Vergleich dieser beiden Schemata zur Beurteilung der Caninen Atopischen Dermatitis, wurde beim CADESI-03 im Durchschnitt 12,6 min zur Auswertung benötigt und beim CADLI nur 1,9min. Dies ist unter anderem auf die

Reduktion der Bewertungen von 248, beim CADESI-03 mit 62 Körperregionen und 4 verschiedenen Läsionen, auf 10 Bewertungen, beim CADLI mit 5 Körperregionen und 2 Läsionen zurückzuführen (PLANT et al., 2012). Die Weiterentwicklung zu CADESI-04, mit 11 Körperarealen und 3 Läsionen, benötigt im Durchschnitt 4 Minuten (OLIVRY et al., 2014).

In den hier überprüften Bewertungsschemata zur caninen Demodikose wurde die Anzahl der Läsionen mit vier verschiedenen Gruppen übersichtlich gestaltet. Zur weiteren Vereinfachung dieses Bewertungsbogens könnte man zum einen das numerische System reduzieren auf 0-3, von den bisherigen 0-6. Zusätzlich könnten die verschiedenen Körperareale weiter zusammengefasst werden. Um zu gewährleisten, dass bei dieser Reduzierung die Aussagekraft des Bewertungsbogens erhalten bleibt, müssten weitere Studien folgen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die canine Demodikose wird von der Haarbalgmilbe *Demodex canis* ausgelöst. Die *Demodex*-Milbe ist ein normaler Kommensale der Haut beim Hund. Vermehrt sich die Milbe zu stark, kommt es zur Erkrankung, der Demodikose.

Typische Hautveränderungen sind hypotrichote bis alopezische Bereiche auf der Haut die zusätzlich erythematös erscheinen. Es können Hyperkeratose, Schuppen und Follikulitis auftreten. Die milde Form der Erkrankung ist die lokalisierte Form die häufig im juvenilen Alter ausbricht. Patienten die an dieser Form erkranken benötigen häufig keine bis wenig medikamentöse Behandlung. Die schwerwiegendste Form der Erkrankung ist die generalisierte Form der Demodikose, bei der alle Hautareale befallen sein können. Eine zusätzliche Verschlechterung des Patienten löst häufig eine mit der Demodikose einhergehende Sekundärinfektion aus. Als diagnostische Methode gilt das Hautgeschabsel als Goldstandard, wobei Trichogramm, Klebeband Quetschmethode und eine Biopsie ebenfalls Optionen zur Identifikation darstellen.

Therapeutisch stehen zur Behandlung verschiedene Medikamente zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um Amitraz, einige Vertreter der Gruppe der makrozyklischen Laktone und die Gruppe der Isoxazoline (MUELLER, 2012; GASSEL et al., 2014). Je nach Krankheitsgrad und Compliancemöglichkeit von Hund und Halter sollte das passende Medikament ausgewählt werden. Bei allen Therapeutika gilt der Patient erst als geheilt, wenn zwei negative Hautgeschabsel im Abstand von vier Wochen genommen werden konnten.

Alle oben genannten Studien haben für ihre Ergebnisprotokolle verschiedenste Modelle eines Scoringsystems genutzt, um die Wirksamkeit von Therapien zu bewerten. Nach Wissen des Autors ist keine dieser Bewertungsschemata evaluiert worden. Zusätzlich wird im Zeitalter der evidenzbasierten Medizin mehr Wert auf wissenschaftliche Ergebnisse gelegt als auf Erfahrungsberichte. Hierfür ist es unabdingbar, Bewertungssysteme zu entwickeln die mit verschiedenen Untersuchern bei derselben Fragestellung reproduzierbare Ergebnisse liefert. Durch solche Systeme können unter anderem Multizentrumsstudien einfacher durchgeführt werden. Diese Studie hatte zum Ziel, einen bereits existierenden

Bewertungsscore zur caninen Demodikose zu evaluieren (KUZNETSOVA et al., 2012).

Da es noch keinen evaluierten Bewertungsbogen im Bereich der caninen Demodikose gab, wurde für die Erstellung dieses Bewertungsschemas der CADESI als Rohvorlage gewählt. Dieser wurde evaluiert und wird für die Bewertung der Krankheitsentwicklung der caninen Atopie genutzt.

In einem weiteren Schritt wurde mit einem Expertengremium, bestehend aus international anerkannten Spezialisten der Veterinärdermatologie, der Score eingehend auf Inhaltsvalidität untersucht. In diesem Schritt wurden die Kriterien von Charman und Williams eingehend geprüft. Weiterhin wurde überprüft, ob bei den Patienten Veränderungen im Krankheitsverlauf der caninen Demodikose auftreten. Diese werden als Verbesserungen oder Verschlechterungen erfasst. Zusätzlich muss dieser Score von verschiedenen Personen durchgeführt werden können und ähnliche Ergebnisse erreichen. Hierfür wurden die Patienten von zwei unterschiedlichen Tierärztinnen mit dermatologischem Hintergrundwissen untersucht. Die gute Übereinstimmung wurde durch Pearson's Korrelationskoeffizient ($r=0,97$; $p<0,001$) verdeutlicht. Des Weiteren wurde belegt, dass mit diesem Score auch die Unterschiede zwischen den einzelnen Besuchen gemessen werden können. Dies wird ebenfalls deutlich im linear gemischten Modell, bei dem sich eine mittlere Reduktion zwischen dem ersten und den anderen Besuchen zwischen 173-220,16 Punkten zeigt. Ein letzter wichtiger Punkt ist die Praktikabilität. In einer Praxis im Klinikalltag spielt Zeit immer eine große Rolle. Dies hat zur Folge das solche Bewertungsbögen schnell verständlich, gut in der Handhabung und mit einem möglichst geringen Zeitaufwand benutzt werden sollten. Dieser Score ist mit einem geringen Aufwand anwendbar und aufgrund der einfach ausfüllbaren Tabellen gut im Klinik-/ Praxisalltag integrierbar. So kann mit diesem Test nicht nur eine Verbesserung der Vergleichbarkeit von Studien in Bezug auf Demodikose erreicht werden, sondern auch ein vereinfachter interkollegialer Austausch über den Krankheitsverlauf von Patienten.

VII. SUMMARY

Demodex mites are a common inhabitant of hairy skin. An increase above the normal number of *Demodex* mites results in a disease called demodicosis.

Typical clinical signs are erythema, hyperkeratosis, folliculitis, hypotrichosis or alopecia. The mild version of demodicosis is the localized form which is common in young patients. Spontaneous remission is common in those cases. The most difficult one is generalized demodicosis in adult patients. Many patients develop a secondary infection. The gold standard for diagnosis is a deep skin scraping. Alternatives are hair plucks, adhesive tape impressions or skin biopsy. Therapeutical options are amitraz, macrocyclic lactones and isoxazolines.

Every study about the treatment of canine demodicosis uses a scoring system to evaluate the efficacy of medications. To the authors knowledge none of those scoring systems has been evaluated so far. The aim of this study was to evaluate a scoring system used in a number of previous publications.

Because there is no validated scoring system for canine demodicosis, the scoring system was modeled after the CADESI, a score used to evaluate canine atopic dermatitis. In the first step, the criteria of Charman and Williams were tested on this score. Next, a committee of experts writing the clinical consensus guidelines of demodicosis for the World Association for Veterinary Dermatology was consulted for the validity of content. Two different veterinarians scored the same dog, being blinded to the results of each other. Those results were compared to check the reproducibility of this scoring system. The reproducibility was good (Pearson's Correlationcoefficient $r=0,97$; $p<0,001$). The sensitivity to change was evaluated through the Wilcoxon test and the linear mixed model. In the linear mixed model a mean reduction between the first and the other visits was shown. Another different point in this study was the convenience of this scoring system. In practice time is precious. Consequently, a scoring system should be easy to understand and simple to integrate in the normal routine. This scoring system was easy and quick to use. It will hopefully help to compare more different studies of demodicosis and lead to more interdepartmental discussion about patient's health issues.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abu-Samra MT, Shuaib YA. A Study on the Nature of Association between Demodex Mites and Bacteria Involved in Skin and Meibomian Gland Lesions of Demodectic Mange in Cattle. *Vet Med Int* 2014; 2014: 413719.

Akilov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 440-4.

ARIAS PT, Cordero AM. Effectiveness of fluralaner (Bravecto® MSD) in treating generalized demodicosis in four dogs. *Veterinary Dermatology* 2016; 27: 6-121.

Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J. Am. Chem. Soc.* 1998; 75: 199.

Aylesworth R, Vance JC. Demodex folliculorum and Demodex brevis in cutaneous biopsies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1982; 7: 583-9.

Babior BM. Oxidants from phagocytes: agents of defense and destruction. *Blood* 1984; 64: 959-66.

Baethge C. Evidenzbasierte Medizin: In der Versorgung angekommen, aber noch nicht heimisch. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: A-1636/ B-416/ C-348.

Baima B, Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 3-6.

Baker KP. The histopathology and pathogenesis of demodecosis of the dog. *J Comp Pathol* 1969; 79: 321-7.

Barillas OF, Bajwa J, Guillot J, Arcique A. Comparison of acetate tape impression, deep skin scraping, and microscopic examination of hair for therapeutic monitoring of dogs with juvenile generalized demodicosis: A pilot study. *Can Vet J* 2019; 60: 596-600.

Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S, Wyman M. Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*. *Vet Immunol Immunopathol* 1992; 32: 37-46.

Beale K. Feline demodicosis: a consideration in the itchy or overgrooming cat. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 209-13.

Beco L, Fontaine J, Bergvall K, Favrot C. Comparison of skin scrapes and hair plucks for detecting demodex mites in canine demodicosis, a multicentre, prospective study. *Veterinary Dermatology* 2007; 18: 381.

Becskei C, Cuppens O, Mahabir SP. Efficacy and safety of sarolaner against generalized demodicosis in dogs in European countries: a non-inferiority study. *Vet Dermatol* 2018; 29: 203-e72.

Beugnet F, Halos L, Larsen D, de Vos C. Efficacy of oral afoxolaner for the treatment of canine generalised demodicosis. *Parasite* 2016; 23: 14.

Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2565-75.

Bonnar E, Eustace P, Powell FC. Demodex mite in normal skin. *Lancet* 1991; 337: 1168.

Brooks DG, Teyton L, Oldstone MB, McGavern DB. Intrinsic functional dysregulation of CD4 T cells occurs rapidly following persistent viral infection. *J Virol* 2005; 79: 10514-27.

Bunyaratavej S, Rujitharanawong C, Kasemsarn P, Boonchai W, Muanprasert C, Matthapan L, Leeyaphan C. Skin scrapings versus standardized skin surface biopsy to detect Demodex mites in patients with facial erythema of uncertain cause - a comparative study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82: 519-22.

Caswell JL, Yager JA, Barta JR, Parker W. Establishment of Demodex canis on canine skin engrafted onto scid-beige mice. *J Parasitol* 1996; 82: 911-5.

Caswell JL, Yager JA, Parker WM, Moore PF. A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis. *Vet Pathol* 1997; 34: 279-87.

Cerutti P, Shah G, Peskin A, Amstad P. Oxidant carcinogenesis and antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 663: 158-66.

Chalmers S, Schick RO, Jeffers J. Demodicosis in two cats seropositive for feline immunodeficiency virus. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194: 256-7.

Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Archives of Dermatology* 2000; 136: 763-9.

Chesney CJ. Short form of Demodex species mite in the dog: occurrence and measurements. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 58-61.

Day MJ. An immunohistochemical study of the lesions of demodicosis in the dog. *Journal of Comparative Pathology* 1997; 116: 203-16.

de Rojas M, Riazzo C, Callejon R, Guevara D, Cutillas C. Molecular study on three morphotypes of Demodex mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitol Res* 2012; 111: 2165-72.

Deplazes P, Eckert J, von Samson-Himmelstjerna G (2013) *Lehrbuch der Parasitologie für die Tiermedizin*. Enke Verlag, Stuttgart. 639

Desch CE, Hillier A. *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae). *J Med Entomol* 2003; 40: 146-9.

Dhingra KK, Saroha V, Gupta P, Khurana N. Demodex-associated dermatologic conditions – A coincidence or an etiological correlate. Review with a report of a rare case of sebaceous adenoma. *Pathology - Research and Practice* 2009; 205: 423-6.

Dimri U, Ranjan R, Kumar N, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, Kataria M. Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Vet Parasitol* 2008a; 154: 98-102.

Dimri U, Ranjan R, Kumar N, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, Kataria M. Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Veterinary Parasitology* 2008b; 154: 98-102.

Djuric M, Milcic Matic N, Davitkov D, Glavinic U, Davitkov D, Vejnovic B, Stanimirovic Z. Efficacy of oral fluralaner for the treatment of canine generalized demodicosis: a molecular-level confirmation. *Parasit Vectors* 2019; 12: 270.

Duclos DD, Jeffers JG, Shanley KJ. Prognosis for treatment of adult-onset demodicosis in dogs: 34 cases (1979-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1994; 204: 616-9.

Esch KJ, Juelsgaard R, Martinez PA, Jones DE, Petersen CA. Programmed death 1-mediated T cell exhaustion during visceral leishmaniasis impairs phagocyte function. *J Immunol* 2013; 191: 5542-50.

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* 2010a; 21: 23-31.

Favrot C, Linek M, Mueller R, Zini E, for the International Task Force on Canine Atopic D. Development of a questionnaire to assess the impact of atopic dermatitis on health-related quality of life of affected dogs and their owners. *Veterinary Dermatology* 2010b; 21: 64-70.

Felix AO, Guiot EG, Stein M, Felix SR, Silva EF, Nobre MO. Comparison of systemic interleukin 10 concentrations in healthy dogs and those suffering from recurring and first time *Demodex canis* infestations. *Vet Parasitol* 2013; 193: 312-5.

Ferreira D, Sastre N, Ravera I, Altet L, Francino O, Bardagi M, Ferrer L. Identification of a third feline *Demodex* species through partial sequencing of the 16S rDNA and frequency of *Demodex* species in 74 cats using a PCR assay. *Vet Dermatol* 2015; 26: 239-e53.

Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Vet Dermatol* 2014; 25: 427-e65.

Fisher MA, Shanks DJ. A review of the off-label use of selamectin (Stronghold/Revolution) in dogs and cats. *Acta Vet Scand* 2008; 50: 46.

Fondati A, De Lucia M, Furiani N, Monaco M, Ordeix L, Scarpella F. Prevalence of *Demodex canis*-positive healthy dogs at trichoscopic examination. *Vet Dermatol* 2010; 21: 146-51.

Forton F, Seys B. Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993; 128: 650-9.

Forton F, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of *Demodex folliculorum*. A case report. *Br J Dermatol* 1998; 139: 697-700.

Forton F, Germaux MA, Brasseur T, De Liever A, Laporte M, Mathys C, Sass U, Stene JJ, Thibaut S, Tytgat M, Seys B. Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 74-87.

Forton FM. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 19-28.

Fourie J, Dumont P, Halos L, Beugnet F, Pollmeier M. Efficacy of a topical application of Certifect(R) (fipronil 6.26% w/v, amitraz 7.48% w/v, (S)-methoprene 5.63% w/v) for the treatment of canine generalized demodicosis. *Parasite* 2013; 20: 46.

Fourie JJ, Liebenberg JE, Horak IG, Taenzler J, Heckerath AR, Frenais R. Efficacy of orally administered fluralaner (Bravecto) or topically applied imidacloprid/moxidectin (Advocate(R)) against generalized demodicosis in dogs. *Parasit Vectors* 2015; 8: 187.

Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod gamma-aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol* 2014; 45: 111-24.

Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, Koumantaki-Mathioudaki E, Georgala C, Aroni K. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 441-4.

Gortel K. Update on Canine Demodicosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2006; 36: 229-41.

Greve JH, Gaafar SM. Natural transmission of Demodex canis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1966; 148: 1043-5.

Gursoy S, Kunt N, Kaygusuz K, Kafali H. Intravenous amitraz poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43: 113-6.

Healey MC, Gaafar SM. Immunodeficiency in canine demodectic mange. I. Experimental production of lesions using antilymphocyte serum. *Veterinary Parasitology* 1977; 3: 121-31.

Heine J, Krieger K, Dumont P, Hellmann K. Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. *Parasitol Res* 2005; 97 Suppl 1: S89-96.

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.

Holm BR. Efficacy of milbemycin oxime in the treatment of canine generalized demodicosis: a retrospective study of 99 dogs (1995-2000). *Vet Dermatol* 2003; 14: 189-95.

Horvath-Ungerboeck C, Thoday KL, Shaw DJ, van den Broek AH. Tepoxalin reduces pruritus and modified CADESI-01 scores in dogs with atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. *Vet Dermatol* 2009; 20: 233-42.

Hsu CK, Zink A, Wei KJ, Dzika E, Plewig G, Chen W. [Primary human demodicosis. A disease sui generis]. *Hautarzt* 2015; 66: 189-94.

Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ. Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1506-10.

Hutt JH, Prior IC, Shipstone MA. Treatment of canine generalized demodicosis using weekly injections of doramectin: 232 cases in the USA (2002-2012). *Vet Dermatol* 2015; 26: 345-9, e73.

It V, Barrientos L, Lopez Gappa J, Posik D, Diaz S, Golijow C, Giovambattista G. Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue Antigens* 2010; 76: 67-70.

Izdebska JN, Fryderyk S (2011) Diversity of Three Species of the Genus *Demodex* (Acari, Demodecidae) Parasitizing Dogs in Poland In: Laboratory of Parasitology and General Zoology, Department of Invertebrate Zoology, University of Gdańsk, Piłsudskiego 46, 81-378 Gdynia, Poland University of Gdańsk, Laboratory of Parasitology and General Zoology, Department of Invertebrate Zoology, University of Gdańsk, Piłsudskiego 46, 81-378 Gdynia, Poland 6

Izdebska JN, Rolbiecki L. New data on occurrence of *Demodex flagellurus* (Acari, Demodecidae) - rarely recorded parasite from the house mouse *Mus musculus* (Rodentia, Muridae). *Ann Parasitol* 2015; 61: 37-41.

Jarmuda S, O'Reilly N, Zaba R, Jakubowicz O, Szkaradkiewicz A, Kavanagh K. Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012; 61: 1504-10.

Jing X, Shuling G, Ying L. Environmental scanning electron microscopy observation of the ultrastructure of *Demodex*. *Microsc Res Tech* 2005; 68: 284-9.

Karas-Tecza J, Dawidowicz J. Efficacy of fluralaner for the treatment of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 2015; 26: 307.

Khoushab F, Yamabhai M. Chitin research revisited. *Mar Drugs* 2010; 8: 1988-2012.

King DF, King LA, Rabson SM. *Demodex folliculorum* of Simon. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 907-8.

Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 93: 480-9.

Knottenbelt MK. Chronic otitis externa due to *Demodex canis* in a Tibetan spaniel. *Vet Rec* 1994; 135: 409-10.

Kocyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with cutaneous leishmaniasis. *Mutat Res* 2005; 585: 71-8.

Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One* 2011; 6: e16594.

Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 471-84.

Kuznetsova E, Bettenay S, Nikolaeva L, Majzoub M, Mueller R. Influence of systemic antibiotics on the treatment of dogs with generalized demodicosis. *Vet Parasitol* 2012; 188: 148-55.

Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474-81.

Lacey N, Ni Raghallaigh S, Powell FC. *Demodex* mites--commensals, parasites or mutualistic organisms? *Dermatology* 2011; 222: 128-30.

Lebon W, Beccati M, Bourdeau P, Brement T, Bruet V, Cekiera A, Crosaz O, Darmon C, Guillot J, Mosca M, Pin D, Popiel J, Pomorska Handwerker D, Larsen D, Tielemans E, Beugnet F, Halos L. Efficacy of two formulations of afoxolaner (NexGard(R) and NexGard Spectra(R)) for the treatment of generalised demodicosis in dogs, in veterinary dermatology referral centers in Europe. *Parasit Vectors* 2018; 11: 506.

Lemarié SL, Hosgood G, Foil CS. A retrospective study of juvenile- and adult-onset generalized demodicosis in dogs (1986–91). *Veterinary Dermatology* 1996; 7: 3-10.

Liu Q, Arseculeratne C, Liu Z, Whitmire J, Grusby MJ, Finkelman FD, Darling TN, Cheever AW, Swearngen J, Urban JF, Gause WC. Simultaneous deficiency in CD28 and STAT6 results in chronic ectoparasite-induced inflammatory skin disease. *Infect Immun* 2004; 72: 3706-15.

Malmasi A, Selk Ghaffari M, Dezfoulian O, Salari Sedigh H. Nodular dermatitis as an atypical form of canine demodicosis in an English bulldog. *Comparative Clinical Pathology* 2010; 19: 321-4.

McGovern TK, Chen M, Allard B, Larsson K, Martin JG, Adner M. Neutrophilic oxidative stress mediates organic dust-induced pulmonary inflammation and airway hyperresponsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L155-65.

McTier TL, Chubb N, Curtis MP, Hedges L, Inskip GA, Knauer CS, Menon S, Mills B, Pullins A, Zinser E, Woods DJ, Meeus P. Discovery of sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Vet Parasitol* 2016; 222: 3-11.

Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 727-33.

Merial. Packungsbeilage Ivermectin Präparate Hallbergmoos: 29.03.2017.

Merzendorfer H, Zimoch L. Chitin metabolism in insects: structure, function and regulation of chitin synthases and chitinases. *J Exp Biol* 2003; 206: 4393-412.

Meyer D (2008) Therapie der caninen generalisierten Demodikose mit einem Moxidectin-Imidacloprid- Spot-on (Advocate®, Bayer). In: Aus der Medizinischen Kleintierklinik Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. LMU-München, München. 108

Miller HM, Griffin CE, Campbell KL (2013) Muller & Kirk's Small Animal Dermatology, 7 edn. Duncan, L., Missouri. 304-15

Miller WH, Jr., Scott DW, Cayatte SM, Buerger RG, Bagladi MS. Clinical efficacy of increased dosages of milbemycin oxime for treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 207: 1581-4.

Mozos E, Perez J, Day MJ, Lucena R, Ginel PJ. Leishmaniosis and generalized demodicosis in three dogs: a clinicopathological and immunohistochemical study. *J Comp Pathol* 1999; 120: 257-68.

Mueller RS (2000) *Dermatology made easy, Das Handbuch für die Kleintierpraxis*, 2 edn. Teton New Media, Babenhausen

Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Vet Dermatol* 2004; 15: 75-89.

Mueller RS, Meyer D, Bensignor E, Sauter-Louis C. Treatment of canine generalized demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate®, Bayer Healthcare). *Veterinary Dermatology* 2009a; 20: 441-6.

Mueller RS, Meyer D, Bensignor E, Sauter-Louis C. Treatment of canine generalized demodicosis with a 'spot-on' formulation containing 10% moxidectin and 2.5% imidacloprid (Advocate, Bayer Healthcare). *Vet Dermatol* 2009b; 20: 441-6.

Mueller RS, Bensignor E, Ferrer L, Holm B, Lemarie S, Paradis M, Shipstone MA. Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Vet Dermatol* 2012; 23: 86-96, e20-1.

Mueller RS. An update on the therapy of canine demodicosis. *Compend Contin Educ Vet* 2012; 34: E1-4.

Mueller RS, Rosenkrantz W, Bensignor E, Karaś-Tęcza J, Paterson T, Shipstone MA. Diagnosis and treatment of demodicosis in dogs and cats. *Veterinary Dermatology* 2020; 31: 5-27.

Muller G, Kirk RB, Miller WH, Griffin CE, Campbell KL (2013) *Small Animal Dermatology*, 7 edn. Elsevier, Missouri. 938

Müller RS (2000a) *Dermatology made easy; Das Handbuch für die Kleintierpraxis*, 2 edn. VBS VetVerlag, Babenhausen/ Berlin 155

Müller RS (2000b) *Dermatologie made easy*, 2 edn. Teton New Media, Wyoming. 155

Mumprecht S, Schurch C, Schwaller J, Solenthaler M, Ochsenbein AF. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood* 2009; 114: 1528-36.

Noli C, Scarpella F (30.03.2005) *Praktische Dermatologie bei Hund und Katze: Klinik - Diagnose - Therapie*, 2 edn. 400

Nutting WB. Hair follicle mites (Acari: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol* 1976a; 15: 79-98.

Nutting WB. Hair follicle mites (Demodex spp.) of medical and veterinary concern. *Cornell Vet* 1976b; 66: 214-31.

Nutting WB, Desch CE. *Demodex canis*: redescription and reevaluation. *Cornell Vet* 1978; 68: 139-49.

O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. *Br J Dermatol* 2012a; 167: 1032-6.

O'Reilly N, Bergin D, Reeves EP, McElvaney NG, Kavanagh K. Demodex-associated bacterial proteins induce neutrophil activation. *Br J Dermatol* 2012b; 166: 753-60.

Oliveira CD, Larsson CE, de Camargo MM. Longitudinal assessment of T-lymphocyte subpopulations during generalized demodicosis in dogs and their relationship with remission. *Vet Dermatol* 2015; 26: 18-22, e5-6.

Olivry T, Guaguère E, Héripret D. Treatment of canine atopic dermatitis with the prostaglandin E1 analog misoprostol: an open study. *Journal of Dermatological Treatment* 1997: 243.7.

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, 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, Mueller R, Nuttall T, Favrot C, Prelaud P. Determination of CADESI-03 thresholds for increasing severity levels of canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2008; 19: 115-9.

Olivry T, Saridomichelakis M, Nuttall T, Bensignor E, Griffin CE, Hill PB. Validation of the Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index (CADESI)-4, a simplified severity scale for assessing skin lesions of atopic dermatitis in dogs. *Vet Dermatol* 2014; 25: 77-85, e25.

Owen LN. Demodectic mange in dogs immunosuppressed with antilymphocyte serum. *Transplantation* 1972; 13: 616-7.

Palopoli MF, Fergus DJ, Minot S, Pei DT, Simison WB, Fernandez-Silva I, Thoemmes MS, Dunn RR, Trautwein M. Global divergence of the human follicle mite *Demodex folliculorum*: Persistent associations between host ancestry and mite lineages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 15958-63.

Paradis M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999; 29: 1425-36.

Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Louw JP, Ball GS, Pinckney RD, McKibben JS. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate(Bayer Animal Health) with ivermectin. *Vet Dermatol* 2009; 20: 447-55.

Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Ball G, Louw J, Pinckney R. Canine generalized demodicosis treated with varying doses of a 2.5% moxidectin+10% imidacloprid spot-on and oral ivermectin: parasitocidal effects and long-term treatment outcomes. *Vet Parasitol* 2014; 205: 687-96.

Pereira AV, Pereira SA, Gremiao ID, Campos MP, Ferreira AM. Comparison of acetate tape impression with squeezing versus skin scraping for the diagnosis of canine demodicosis. *Aust Vet J* 2012; 90: 448-50.

Plant JD, Lund EM, Yang M. A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Vet Dermatol* 2011; 22: 95-9.

Plant JD, Gortel K, Kovalik M, Polissar NL, Neradilek MB. Development and validation of the Canine Atopic Dermatitis Lesion Index, a scale for the rapid scoring of lesion severity in canine atopic dermatitis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 515-e103.

Ravera I, Altet L, Francino O, Bardagi M, Sanchez A, Ferrer L. Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples. *Parasitol Res* 2011; 108: 305-8.

Rosenkrantz WS, Bourgeois AS. Pros and cons of oclacitinib therapy. In: *Advances in Veterinary Dermatology*: 2017: 192-8.

Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagi M, Sanchez A, Francino O, Ferrer L. Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16S rDNA. *Vet Dermatol* 2012; 23: 509-e101.

Schnabl B, Bettenay S, Glos N, Linek M, Loewenstein C, Mueller RS. Oral selamectin in the treatment of canine generalised demodicosis. *Vet Rec* 2010; 166: 710-4.

Simon G. Über eine in den kranken und normalen Haarsäcken des Menschen lebende Milbe. *Physiologie und wissenschaftliche Medizin* 1842a: 218-49.

Simon G (1842b) *Jahrbücher der in- und ausländischen gesammten Medicin*, Band 36, Leipzig

Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Sharma B, Saxena M. Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis. *Parasitology* 2010; 137: 1921-4.

Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, Pandey HO, Kumari P. The role of apoptosis in immunosuppression of dogs with demodicosis. *Vet Immunol Immunopathol* 2011a; 144: 487-92.

Singh SK, M K, RK J, SK S. An update on therapeutic management of canine demodicosis. *Vet World* 2011b; 4: 41-4.

Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Swarup D, Kumar M, Tiwary R. Psoroptes cuniculi induced oxidative imbalance in rabbits and its alleviation by using vitamins A, D3, E, and H as adjunctive remedial. Trop Anim Health Prod 2012; 44: 43-8.

Singh SK, Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. Vet Parasitol 2014; 203: 1-5.

Singh SK. Superglue slide impression (SSI) method: a novel diagnostic application for canine demodicosis. Exp Appl Acarol 2019; 79: 387-93.

Six RH, Becskei C, Mazaleski MM, Fourie JJ, Mahabir SP, Myers MR, Sloodmans N. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: Demodex spp. and Otodectes cynotis. Vet Parasitol 2016; 222: 62-6.

Spickett SG. Studies on Demodex folliculorum Simon (1842). I. Life history. Parasitology 2009; 51: 181-92.

Steffan J, Parks C, Seewald W. Clinical trial evaluating the efficacy and safety of cyclosporine in dogs with atopic dermatitis. Journal of the American Veterinary Medical Association 2005; 226: 1855-63.

Stryer L (1995) Biochemie, 4 edn. Spektrum, Oxford, Heidelberg. 1084

Tani K, Morimoto M, Hayashi T, Inokuma H, Ohnishi T, Hayashiya S, Nomura T, Une S, Nakaichi M, Taura Y. Evaluation of cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells from dogs with canine demodicosis. J Vet Med Sci 2002; 64: 513-8.

Tarallo VD, Lia RP, Sasanelli M, Cafarchia C, Otranto D. Efficacy of Amitraz plus Metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with Malassezia pachydermatis. Parasit Vectors 2009; 2: 13.

Tsai YJ, Chung WC, Wang LC, Ju YT, Hong CL, Tsai YY, Li YH, Wu YL. The dog mite, *Demodex canis*: prevalence, fungal co-infection, reactions to light, and hair follicle apoptosis. *J Insect Sci* 2011; 11: 76.

Tsutsumi Y. Deposition of IgD, alpha-1-antitrypsin and alpha-1-antichymotrypsin on *Demodex folliculorum* and *D. brevis* infesting the pilosebaceous unit. *Pathol Int* 2004; 54: 32-4.

Unsworth K. Studies on the clinical and parasitological aspects of canine demodectic mange. *J Comp Pathol Ther* 1946; 56: 114-27.

Vogelnest LJ, Garibotto V. Evaluation of the squeeze tape impression for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology* 2016; 27: 38.

Wagner R, Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Vet Parasitol* 2000; 93: 149-58.

White SD, Carpenter JL, Moore FM, Ogilvie G. Generalized demodicosis associated with diabetes mellitus in two cats. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 448-50.

Wilkie BN, Markham RJ, Hazlett C. Deficient cutaneous response to PHA-P in healthy puppies from a kennel with a high prevalence of demodicosis. *Can J Comp Med* 1979; 43: 415-9.

Wolf R, Ophir J, Avigad J, Lengy J, Krakowski A. The hair follicle mites (*Demodex* spp.). Could they be vectors of pathogenic microorganisms? *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 535-7.

Yi JS, Cox MA, Zajac AJ. T-cell exhaustion: characteristics, causes and conversion. *Immunology* 2010; 129: 474-81.

Zhao YE, Guo N, Wu LP. The effect of temperature on the viability of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*. *Parasitol Res* 2009; 105: 1623-8.

IX. ANHANG

Anhang 1: Clinical Lesion score

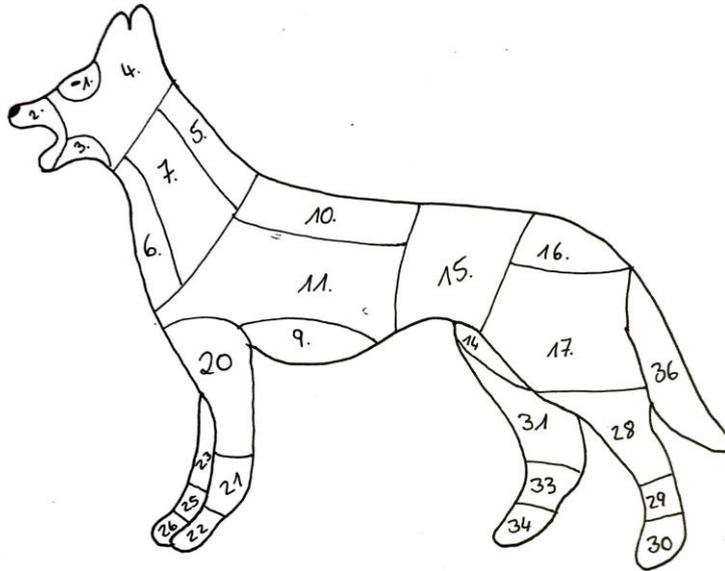
Site/ Clinical Signs		Erythema	Comedones/ Papules/ Pustules	Follicular Casts/ Scales/ Crusts	Alopecia	Total
Face	Periocular					
	Muzzle					
	Chin					
Head	Dorsal					
Neck	Dorsal					
	Ventral					
	Lateral	Left				
		Right				
Sternum						
Thorax	Dorsal					
	Lateral	Left				
		Right				
Inguinal	Left					
	Right					
Abdomen						
Lumbar	Dorsal					
Flank	Left					
	Right					
Front Limb	Left	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
	Right	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
Hind Limb	Left	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
	Right	Medial Thigh				
		Lateral Thigh				
		Carpus				
		Paw				
Perianal /Perigenital						
Tail						
Total Score (Maximum 864)						

grade each sign as follow: 0 (none), 1(mild), 3 (moderate), 6 (severe)

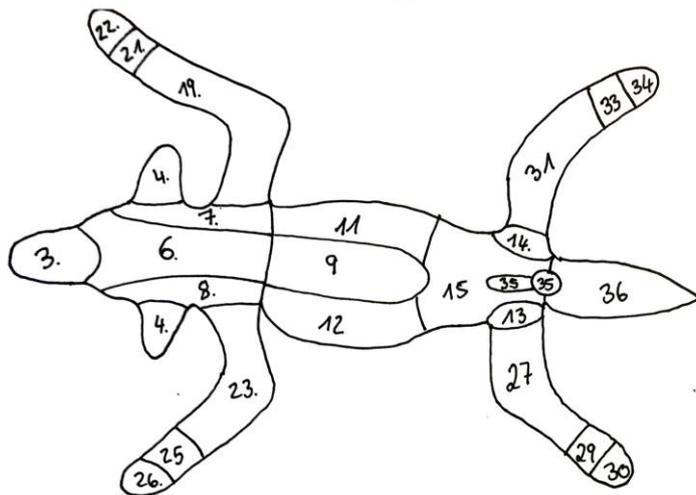
Anhang 2: Wilcoxon Test Bonferroni korrigiert

	Visit A	Visit B	P_value	sign
1	1	2	0,00	TRUE
2	1	3	0,00	TRUE
3	1	4	0,00	TRUE
4	1	5	0,00	TRUE
5	1	6	0,00	TRUE
6	1	7	0,02	FALSE
7	1	8	0,13	FALSE
8	1	9	0,50	FALSE
9	2	3	0,00	TRUE
10	2	4	0,00	TRUE
11	2	5	0,00	TRUE
12	2	6	0,01	FALSE
13	2	7	0,02	FALSE
14	2	8	0,13	FALSE
15	2	9	0,50	FALSE
16	3	4	0,00	TRUE
17	3	5	0,00	TRUE
18	3	6	0,00	FALSE
19	3	7	0,02	FALSE
20	3	8	0,13	FALSE
21	3	9	0,50	FALSE
22	4	5	0,69	FALSE
23	4	6	0,47	FALSE
24	4	7	0,10	FALSE
25	4	8	0,13	FALSE
26	4	9	0,50	FALSE
27	5	6	0,07	FALSE
28	5	7	0,11	FALSE
29	5	8	0,18	FALSE
30	5	9	0,50	FALSE
31	6	7	0,36	FALSE
32	6	8	0,18	FALSE
33	6	9	1,00	FALSE
34	7	8	1,00	FALSE
35	7	9	0,50	FALSE
36	8	9	1,00	FALSE

Anhang 3: Skizze der Körperareale



1. Periocular, 2. Muzzle, 3. Chin, 4. Head Dorsal, 5. Neck Dorsal, 6. Neck Ventral, 7. Neck Lateral Left, 8. Neck Lateral Right, 9. Sternum, 10. Thorax Dorsal, 11. Thorax Lateral Left, 12. Thorax Lateral Right, 13. Inguinal Left, 14. Inguinal Right, 15. Abdomen, 16. Lumbar Dorsal, 17. Flank Left, 18. Flank Right, 19. Front Limb Left Medial Thigh, 20. Front Limb Left Lateral Thigh, 21. Front Limb Left Carpus, 22. Front Limb Left Paw, 23. Front Limb Right Medial Thigh, 24. Front Limb Right Lateral Thigh, 25. Front Limb Right Carpus, 26. Front limb Right Paw, 27. Hind Limb Left Medial Thigh, 28. Hind Limb Left Lateral Thigh, 29. Hind Limb Left Carpus, 30. Hind Limb Left Paw, 31. Hind Limb Right Medial Thigh, 32. Hind Limb Right Lateral Thigh, 33. Hind Limb Right Carpus, 34. Hind Limb Right Paw, 35. Perianal/ Perigenital, 36. Tail



1. Periocular, 2. Muzzle, 3. Chin, 4. Head Dorsal, 5. Neck Dorsal, 6. Neck Ventral, 7. Neck Lateral Left, 8. Neck Lateral Right, 9. Sternum, 10. Thorax Dorsal, 11. Thorax Lateral Left, 12. Thorax Lateral Right, 13. Inguinal Left, 14. Inguinal Right, 15. Abdomen, 16. Lumbar Dorsal, 17. Flank Left, 18. Flank Right, 19. Front Limb Left Medial Thigh, 20. Front Limb Left Lateral Thigh, 21. Front Limb Left Carpus, 22. Front Limb Left Paw, 23. Front Limb Right Medial Thigh, 24. Front Limb Right Lateral Thigh, 25. Front Limb Right Carpus, 26. Front limb Right Paw, 27. Hind Limb Left Medial Thigh, 28. Hind Limb Left Lateral Thigh, 29. Hind Limb Left Carpus, 30. Hind Limb Left Paw, 31. Hind Limb Right Medial Thigh, 32. Hind Limb Right Lateral Thigh, 33. Hind Limb Right Carpus, 34. Hind Limb Right Paw, 35. Perianal/ Perigenital, 36. Tail

X. DANKSAGUNG

Ich möchte mich zuerst bei meiner großen Familie bedanken, die mich immer unterstützt hat in allem was ich mir vorgenommen habe. Ganz besonders bei meinen Eltern, meinen Geschwistern, Jörn, Svenja und Silja, meinen Großeltern und meinem Onkel Ulli. Und meiner besseren Hälfte Marco. Zusätzlich möchte ich mich bei dem gesamten Team der Medizinischen Kleintierklinik München bedanken. Hierbei natürlich an erster Stelle bei meinem Doktorvater Ralf Mueller und dem ganzen Dermatologieteam, welches in mir erst das Interesse an der Dermatologie geweckt hat.