

Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin

Herausgegeben von
Wolfgang Baumgärtner
Achim D. Gruber

2., aktualisierte Auflage



Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin

Herausgegeben von
Wolfgang Baumgärtner, Achim D. Gruber

unter Mitarbeit von
Wolfgang Baumgärtner, Andreas Beineke, Christin Ellenberger, Achim D. Gruber,
Marion Hewicker-Trautwein, Robert Klopffleisch, Martin Reifinger, Peter Schmidt,
Heinz-A. Schoon, Peter Wohlsein

2., aktualisierte Auflage

294 Abbildungen

Bibliografische Information

der Deutschen Nationalbibliothek

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

Anschriften der Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Baumgärtner
Ph.D., Dipl. ECVP, DACVP (hon.)
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Achim D. Gruber
Ph.D., Dipl. ECVP
Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Tierpathologie
Robert-von-Ostertag-Str. 15
14163 Berlin
Deutschland

© 2015 Enke Verlag in
MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
Oswald-Hesse-Str. 50
70469 Stuttgart
Deutschland

www.enke.de

Printed in Germany

1. Auflage 2011

Zeichnungen: Gay & Rothenburger, Sternenfels
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: SOMMER media GmbH & Co. KG, Feuchtwangen
gesetzt aus Arbortext APP-Desktop 9.1 Unicode M180
Druck: aprinta Druck GmbH, Wemding

ISBN 978-3-8304-1285-4

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:

eISBN (PDF) 978-3-8304-1286-1

eISBN (epub) 978-3-8304-1287-8

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Veterinärmedizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Vor der Anwendung bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist auf die in den einzelnen deutschsprachigen Ländern unterschiedlichen Zulassungen und Anwendungsbeschränkungen zu achten.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

*Unseren geliebten Familien in großem Dank
und unendlicher Zuneigung gewidmet:
Für Angelika und Lars sowie Barbara, Lukas, Luise und Ben*

Vorwort zur 2. Auflage

Die Grundlagen der Krankheitsentstehung erleben auf allen Gebieten der biomedizinischen Forschung und der praktischen Tiermedizin einen rasanten Erkenntniszuwachs, der in immer kürzeren Abständen zu erweiterten und neuen Konzepten in der Diagnose und Therapie von Krankheiten führt. Die „Allgemeine Pathologie“ steht für genau diese Grundlagen, die in der 2. Auflage konsequent dem aktuellen Wissensstand angepasst wurden. Wie schnell sich die 1. Auflage verkauft hat, dokumentiert den hohen Bedarf und die Akzeptanz in der Leserschaft für die komprimierte Darstellung aller relevanten Aspekte der vergleichenden Krankheitslehre. Der Wert dieser übergreifenden Konzepte stellt sich bei unvorhergesehenen Entwicklungen immer wieder neu dar, zum Beispiel bei der Erstdiagnose und dem Verständnis von neuen Krankheiten wie der Schmallenbergvirusinfektion oder neuartigen, transplantierbaren Tumoren.

Zusätzlich zu den inhaltlichen Aktualisierungen wird die 2. Auflage durch ein verändertes Erscheinungsbild mit großformatigen Präsentationen sowie farblich und grafisch unterschiedlichen Darstellungen herausragender Textpassagen und Einschübe nicht nur die Lesefreudigkeit, sondern auch die Aufnahme komplexer Pathogenesen erleichtern. Das Grundkonzept des Buches mit Fokus auf Krankheitsursachen, -mechanismen und -erscheinungsbildern wurde wieder in bewährter Form durch aktuelle Bezüge zur Praxis als „Fazit“ und „Wissenswertes“ ergänzt.

Wir bedanken uns bei den Mitarbeitern des Enke Verlags, namentlich Frau Maren Warhonowicz, Frau Sonja Ruffer und Frau Ursula von Einem, für die vorbildliche verlegerische Betreuung des Werkes. Allen Koautoren und den zahlreichen Institutsmitarbeitern, Kolleginnen und Kollegen sowie ganz besonders den Studierenden drücken wir unseren Respekt und Dank aus für ihre vielen wertvollen Beiträge bei der Aktualisierung der Inhalte und Darstellungsweisen für die 2. Auflage.

Hannover und Berlin, Januar 2015

Wolfgang Baumgärtner und Achim D. Gruber

Vorwort zur 1. Auflage

Die allgemeine Pathologie stellt bei allem Fortschritt in den verschiedenen Spezialdisziplinen und des revolutionär fortschreitenden Wissenszuwachses in der Molekularmedizin auch zukünftig die Grundlage unseres medizinischen Verständnisses dar. In dieser, unserer postgenomischen Zeit, in der medizinische und molekulare Daten in einem solchen Übermaß produziert werden, dass sie nur noch mittels mathematischer Formeln, Algorithmen und Computeranalysen bewältigt werden können, ist die Besinnung auf die wesentlichen Krankheitsprozesse unverzichtbar. Die Vermittlung der für den Patienten relevanten, übergeordneten Mechanismen und ihre systematische Klassifikation stellen die zentrale Aufgabe der allgemeinen Pathologie dar. Dabei sollen komplexe Vorgänge auf einfach verständliche Zusammenhänge reduziert und interpretiert werden. Die damit vermittelte Fähigkeit, Detailinformationen einordnen und unklare oder neue Sachverhalte deduktiv analysieren zu können, soll sowohl dem praktisch wie auch wissenschaftlich tätigen Kollegen vermittelt werden. Die besondere Bedeutung des Überblicks bei zunehmender Detaildichte wurde bereits 1858 von Rudolf Virchow, dem Nestor der Pathologie und dem Verfasser der „Zellularpathologie“, erkannt: *„Bei den großen Fortschritten des Einzelwissens ist es der Mehrzahl der praktisch tätigen Ärzte immer schwieriger geworden, sich dasjenige Maß der eigenen Anschauung zu gewinnen, welches allein eine gewisse Sicherheit des Urteils verbürgt. Denn selbst die Sprache der Medizin nimmt allmählich ein anderes Aussehen an.“*

So unbestritten es ist, dass das Wissen um die molekularen Vorgänge und deren Implikationen für die Pathogenese von herausragender Bedeutung für den Wissenschaftsfortschritt der letzten Jahre ist, besteht doch die große Gefahr, dass zu viele Details den Blick für das Gesamtbild trüben. Wer kann sich sämtliche Abkürzungen, Stoffwechsel- und Signalwege sowie molekulare Interaktionen merken? Für das Verstehen von Krankheitsprozessen ist der thematische Überblick vor der Detailkenntnis unverzichtbar. Mittels „micro-array gene“-Analysen können heute über 40 000 Gene oder „annotations“ in kürzester Zeit bestimmt werden. Eine vollständige Analyse dieser Datenflut einschließlich ihrer medizinischen Implikationen ist weder mit dem menschlichen Gehirn noch mittels computergestützter Analysen möglich. Ausgehend von dieser Erkenntnis entspricht es dem aktuellen Trend in der biomedizinischen Forschung, die mittlerweile perfektionierte Dissektion der einzelnen molekularen Details wieder zu einem ganzheitlichen Bild zusammenzuführen. Dieser Trend ist derzeit als „Systembiologie“ in aller Munde und beinhaltet auch Aspekte der allgemeinen Pathologie in einem ganzheitlichen, verbindenden Sinne. Darüber hinaus dient die allgemeine Pathologie auch als Grundlage bei der Beurteilung von unklaren Fällen, die sowohl dem erfahrenen Diagnostiker als auch dem Wissenschaftler helfen soll, neue und komplexe Sachverhalte wissenschaftlich fundiert zu analysieren. Dabei zählt auch die Vermittlung

des Fachvokabulars zu den zentralen Elementen eines Kompendiums der allgemeinen Pathologie.

In Anbetracht ihres hohen Stellenwerts für das Medizinverständnis ist es umso verwunderlicher, dass seit fast 2 Dekaden kein aktuelles deutschsprachiges, dem Stand der tiermedizinischen Forschung gerecht werdendes Standardwerk der allgemeinen Tierpathologie vorliegt. Dieses Defizit ist mit dem vorliegenden Werk behoben.

Bei der konzeptionellen Zusammenstellung wurden neue Aspekte der allgemeinen Pathologie sowie wissenschaftlich und didaktisch bewährte Einteilungskriterien berücksichtigt. Hierbei wurden sowohl die Bedürfnisse der Studierenden nach einem klar strukturierten, modernen und auch lesbaren Lehrbuch als auch der im Berufsleben stehenden Kliniker und Wissenschaftler nach einem übersichtlich gegliederten, überschaubaren Nachschlagewerk berücksichtigt. Neben einem allgemeinen Kapitel über Basisterminologie und Grundlagen der Befunderhebung und Diagnostik finden sich detaillierte Darstellungen von genetisch wie auch umwelt- und ernährungsbedingten Erkrankungen. Weitere Schwerpunkte bilden degenerative und regenerative Prozesse, Stoffwechselstörungen, Entzündungsmechanismen und -formen sowie die Immun- und Tumorpathologie als auch die Forensik und die Feststellung der Todeskennzeichen, soweit dies für das grundsätzliche Verständnis von Krankheitsprozessen notwendig ist. Um die Übersichtlichkeit des Buches nicht zu gefährden, muss bei einzelnen Sachverhalten auf ausführlichere Darstellungen in den einschlägigen Fachbüchern der angrenzenden Spezialdisziplinen verwiesen werden. Die Ausführungen zu Krankheitsmechanismen und -ursachen werden durch aktuelle Bezüge zur Praxis als „Fazit“ oder „Wissenswertes“ ergänzt.

Unser Dank gilt allen Koautoren und zahlreichen Mitarbeitern der beteiligten Institute für ihre Mithilfe bei der Erstellung der Kapitel, sei es durch Bereitstellung von Bildmaterial oder konstruktive Diskussionen. Dies gilt insbesondere für Frau Dr. Dorothee Algermissen, Dr. Olivia Kershaw und Dr. Frauke Seehusen. Die gründliche und kritische Durchsicht des Kapitels „Genetisch bedingte Erkrankung“ durch Herrn Prof. Dr. Tosso Leeb sei an dieser Stelle besonderes hervorgehoben. Dem MVS Medizinverlage Stuttgart, vertreten durch Frau Dr. Maren Warhonowicz und Frau Dr. Ulrike Arnold, gilt unsere besondere Anerkennung für die professionelle und engagierte Betreuung bei der Konzeption und Fertigstellung dieses Buches.

Hannover und Berlin, Herbst 2010
W. Baumgärtner und A. D. Gruber

Inhaltsverzeichnis

Allgemeine Pathologie

1	Einführung	14			
	<i>Wolfgang Baumgärtner, Achim D. Gruber</i>				
1.1	Bedeutung der Allgemeinen Pathologie	14			
1.2	Historische Anmerkungen	14			
1.3	Terminologie	16			
1.4	Methoden in der Pathologie	16			
1.5	Nomenklatur der Diagnostik	20			
1.5.1	Befund	20			
1.5.2	Diagnose	21			
1.5.3	Ätiologische Diagnose	22			
1.5.4	Morphologische und ätiologische Differenzialdiagnosen	22			
1.5.5	Name der Krankheit.	22			
2	Genetisch bedingte Erkrankungen ...	24			
	<i>Wolfgang Baumgärtner, Peter Wohlsein</i>				
2.1	Allgemeine Anmerkungen	24			
2.1.1	Erbkrankheiten	24			
2.1.2	Mosaizismus	25			
2.1.3	Chimäre	25			
2.2	Mutationen	25			
2.2.1	Genommutationen	25			
2.2.2	Chromosomenmutationen	26			
2.2.3	Genmutationen	27			
2.3	Einteilung von Erbkrankheiten in Abhängigkeit vom Erbgang	27			
2.3.1	Einzelgen-Defekte mit Mendel'schem Vererbungsmodus	27			
2.3.2	Multifaktoriell verursachte Erkrankungen	34			
2.3.3	Einzelgen-Defekte mit nicht klassischem (Mendel'schen) Vererbungsmodus	34			
2.4	Disposition	36			
2.4.1	Angeborene Dispositionen	36			
2.4.2	Erworbene Dispositionen	38			
2.5	Konstitution und Kondition	39			
3	Umwelt- und ernährungsbedingte Erkrankungen	40			
	<i>Peter Wohlsein, Wolfgang Baumgärtner</i>				
3.1	Umweltbedingte Erkrankungen	40			
3.1.1	Toxische Noxen	40			
3.1.2	Toxizitätsmechanismen	46			
3.2	Physikalische Krankheitsursachen	47			
3.2.1	Mechanische Krankheitsursachen	47			
3.2.2	Schussverletzungen	51			
3.2.3	Thermische Krankheitsursachen	52			
3.2.4	Krankheit durch Strahlung	54			
3.2.5	Elektrizität als Krankheitsursache	60			
3.2.6	Schädigungen durch Luftdruckveränderungen	61			
3.3	Alimentäre Krankheitsursachen	61			
3.3.1	Quantitative Störungen der Ernährung	62			
3.3.2	Qualitativ insuffiziente Nahrung	65			
3.4	Chronobiologie und -pathologie	76			
4	Degeneration, Regeneration, Reparation und Wachstumsstörungen	77			
	<i>Andreas Beineke, Marion Hewicker-Trautwein, Robert Klopffleisch</i>				
4.1	Reversible und irreversible Zellschäden	77			
4.1.1	Definition	77			
4.1.2	Ursachen	77			
4.1.3	Mechanismen der Zellschädigung	78			
4.1.4	Morphologische Veränderungen im Verlauf der Zellschädigung	79			
4.1.5	Nekrose	82			
4.1.6	Apoptose	84			
4.1.7	Autophagie	88			
4.2	Allgemeine Stoffwechselstörungen	88			
4.2.1	Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels ...	89			
4.2.2	Störungen des Lipidstoffwechsels	91			
4.2.3	Störungen des Proteinstoffwechsels	94			
4.2.4	Störungen des Kalziumstoffwechsels	97			
4.2.5	Störungen des Nukleinsäure-/ Purinstoffwechsels	98			
4.2.6	Pigmentablagerungen und Pigmentierungs- störungen	99			
4.2.7	Störungen der Verhornung	102			
4.2.8	Konkremente und Pseudokonkremente	103			
4.3	Regeneration und Reparation	104			
4.3.1	Definitionen	104			
4.3.2	Zellteilung und Zellwachstum	105			
4.3.3	Regeneration	111			
4.3.4	Reparation	112			
4.3.5	Chronische Organschäden und Fibrose	114			
4.4	Fehlbildungen und Adaptation	114			
4.4.1	Fehlbildungen	115			
4.4.2	Adaptation	115			
5	Kreislaufstörungen	118			
	<i>Heinz-A. Schoon, Christin Ellenberger, Achim D. Gruber</i>				
5.1	Bedeutung, Funktion und Struktur des Kreislaufsystems	118			
5.2	Herzinsuffizienz	119			
5.2.1	Ursachen der Herzinsuffizienz	119			
5.2.2	Mechanismen und Folgen der Herzinsuffizienz	120			
5.3	Störungen der peripheren Blutzirkulation ...	122			
5.3.1	Aktive, arterielle Hyperämie	123			
5.3.2	Ischämie	123			
5.3.3	Infarkt	124			
5.3.4	Passive, venöse Hyperämien	125			
5.3.5	Gestörte Zirkulation durch Shunts	125			
5.4	Blutungen	126			
5.4.1	Ursachen und Formen von Blutungen	126			
5.4.2	Folgen von Blutungen	127			

5.5	Störungen der Blutzusammensetzung und der Blutgerinnung	128	7.1.3	Überempfindlichkeitsreaktion Typ III (Immunkomplex-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion)	187
5.5.1	Anämie	129	7.1.4	Überempfindlichkeitsreaktionen Typ IV (zellvermittelte Immunreaktionen)	193
5.5.2	Koagulopathien	131	7.2	Autoimmunkrankheiten	196
5.6	Ödeme	141	7.2.1	Definition	196
5.6.1	Hydrostatisches Ödem	142	7.2.2	Mechanismen der Autoimmunität	197
5.6.2	Onkotisches und osmotisches Ödem	142	7.2.3	Organspezifische Autoimmunkrankheiten ...	199
5.6.3	Kapillartoxisches Ödem	142	7.2.4	Nicht organspezifische (systemische) Autoimmunkrankheiten	207
5.6.4	Entzündliches Ödem	143	7.3	Immundefizienzkrankheiten	208
5.6.5	Folgen von Ödemen	143	7.3.1	Primäre Immundefizienzkrankheiten	209
5.7	Schock	144	7.3.2	Sekundäre Immundefizienzkrankheiten	212
5.7.1	Ursachen und Formen eines Kreislaufschocks ..	144	7.4	Tumorimmunologie und -immunpathologie .	216
5.7.2	Pathogenese des Schocks	145	7.4.1	Antitumorale Immunität	216
5.7.3	Folgen des Schocks	146	7.4.2	Mechanismen der Immunevasion	220
6	Entzündung	148	8	Tumorpathologie	222
	<i>Wolfgang Baumgärtner, Peter Schmidt</i>			<i>Achim D. Gruber, Robert Klopffleisch</i>	
6.1	Aufgaben und Mechanismen	148	8.1	Einführung: Tumoren bei Tieren	222
6.1.1	Lokale und systemische Reaktionen bei der Entzündung	149	8.1.1	Bedeutung von Tumoren in der Tiermedizin ..	222
6.1.2	Akute bis chronische Entzündung, Folgen und Kardinalsymptome	151	8.1.2	Der Tumorbegriff	223
6.1.3	Terminologie	153	8.1.3	Charakteristika von Tumoren	223
6.2	Zellen der Entzündung	154	8.1.4	Differenzialdiagnosen zu Neoplasien	223
6.2.1	Granulozyten	154	8.1.5	Gutartige und bösartige Tumoren: Tumordignität	225
6.2.2	Makrophagen	154	8.1.6	Tumornomenklatur	226
6.2.3	Lymphozyten	155	8.2	Entstehung und Ursachen von Tumoren	228
6.3	Kreislaufveränderungen und Extravasation von Zellen bei der Entzündung	156	8.2.1	Grundlagen der Tumorentstehung	228
6.3.1	Änderungen von Blutfluss und Gefäßkaliber ..	156	8.2.2	Übersicht zur Tumorentstehung: Initiation, Promotion, Progression	230
6.3.2	Erhöhte Gefäßpermeabilität	157	8.2.3	Molekulare und zelluläre Mechanismen der Tumorentstehung	231
6.3.3	Gefäßaustritt von Entzündungszellen	158	8.2.4	Tumorentstehung ist ein mehrstufiger und stochastischer Prozess	239
6.4	Aktivierung von Entzündungszellen	160	8.2.5	Ursachen der Tumorentstehung	241
6.5	Phagozytose und „respiratory burst“	160	8.3	Maligne Progression	249
6.6	Mediatoren der Entzündung	162	8.3.1	Veränderte zelluläre Differenzierung	250
6.6.1	Zellassoziierte Mediatoren	163	8.3.2	Rolle des Tumorstromas	252
6.6.2	Mediatoren von Plasmaproteinen	165	8.3.3	Metastatische Kaskade	253
6.7	Morphologische Veränderungen bei der akuten Entzündung	168	8.3.4	Immunevasion	257
6.7.1	Seröse Entzündung	168	8.4	Klinische Folgen von Tumoren	257
6.7.2	Eitrige Entzündung	169	8.4.1	Schädigung des Wirtsorganismus durch Tumoren	257
6.7.3	Fibrinöse Entzündung	171	8.4.2	Spontanregression	260
6.7.4	Hämorrhagische Entzündung	172	8.4.3	Metastasen ohne Primärtumor	261
6.7.5	Gangränisierende Entzündung	172	8.4.4	Ausbildung von Resistenzen	261
6.8	Morphologische Veränderungen bei der chronischen Entzündung	173	8.4.5	Klinische Beeinflussung der Metastasierungsaktivität	261
6.8.1	Granulomatöse Entzündung	173	8.4.6	Personalisierte Tumorthherapie	262
6.8.2	Lymphoplasmazelluläre Entzündung	177	8.5	Diagnostik von Tumoren	262
6.8.3	Granulationsgewebe	178	8.5.1	Histologische Untersuchung von Tumorbiopsien und -resektaten	263
7	Immunpathologie	179	8.5.2	Molekularbiologische und proteinbiochemische Tumordiagnostik	265
	<i>Marion Hewicker-Trautwein, Andreas Beineke*</i>		8.5.3	Zytologische Tumordiagnostik	267
	<i>Prof. Dr. Dr. h. c. Gerhard Trautwein in ehrenvollem und dankbarem Gedenken gewidmet.</i>		8.5.4	Klassifikation von Tumoren durch Staging und Grading	268
7.1	Überempfindlichkeitsreaktionen	179			
7.1.1	Überempfindlichkeitsreaktion Typ I (anaphylaktische Sofortreaktion)	179			
7.1.2	Überempfindlichkeitsreaktion Typ II (zytotoxische Überempfindlichkeitsreaktion) .	185			

9	Todeszeichen und Wundaltersbestimmung	269
	<i>Peter Wohlsein, Martin Reifinger</i>	
9.1	Einführung	269
9.2	Thanatologie	269
9.2.1	Definition, Feststellung und Pathophysiologie des Todes	269
9.2.2	Leichenerscheinungen (Signa mortis)	270
9.2.3	Todeszeitpunktbestimmung/Liegezeitbestimmung („pmi“ = postmortales Intervall)	276
9.2.4	Feststellung der Identität	277
9.2.5	Spezielle postmortale Untersuchungen	277
9.3	Wundaltersbestimmung	277
9.3.1	Allgemeines	277
9.3.2	Humorale und vaskuläre Phase	279
9.3.3	Resorptive und proliferative Phase	279
9.3.4	Reifungsphase	280
9.3.5	Heilung von Knochenfrakturen	280
9.4	Gutachten	280
9.4.1	Allgemeines	280
9.4.2	Tierärztliche Schriftstücke	280

Anhang

10	Abkürzungsverzeichnis	282
	Sachverzeichnis	285

Anschriften

Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang **Baumgärtner**
Ph.D., Dipl. ECVP, DACVP (hon.)
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Achim D. **Gruber**
Ph.D., Dipl. ECVP
Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Tierpathologie
Robert-von-Ostertag-Str. 15
14163 Berlin
Deutschland

Mitarbeiter

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang **Baumgärtner**
Ph.D., Dipl. ECVP, DACVP (hon.)
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Andreas **Beineke**
Dipl. ECVP
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Dr. Christin **Ellenberger**
LAV Sachsen-Anhalt
FB 4 Veterinärmedizin
Institut für Tierpathologie
Haferbreiter Weg 132-135
39576 Stendal
Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Achim D. **Gruber**
Ph.D., Dipl. ECVP
Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Tierpathologie
Robert-von-Ostertag-Str. 15
14163 Berlin
Deutschland

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Marion **Hewicker-Trautwein**
Dipl. ECVP
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Prof. Dr. med. vet. Robert **Klopfleisch**
Dipl. ACVP
Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Institut für Tierpathologie
Robert-von-Ostertag-Str. 15
14163 Berlin
Deutschland

Ass.-Prof. Dr. Martin **Reifinger**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Institut für Pathologie und Gerichtliche Veterinärmedizin
Department für Pathobiologie
Veterinärplatz 1
1210 Wien
Österreich

Prof. Dr. med. vet. Peter **Schmidt**
Dipl. ECVP
Veterinärmedizinische Universität Wien
Institut für Pathologie und Gerichtliche Veterinärmedizin
Department für Pathobiologie
Veterinärplatz 1
1210 Wien
Österreich

Univ.-Prof. Dr. Heinz-A. **Schoon**
Dipl. ECVP
Universität Leipzig
Institut für Veterinärpathologie
An den Tierkliniken 33
04103 Leipzig
Deutschland

Dr. med. vet. Peter **Wohlsein**
Dipl. ECVP
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Institut für Pathologie
Bünteweg 17
30559 Hannover
Deutschland

Herausgeber

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Baumgärtner, Ph.D., Dipl. ECVP, DACVP (hon.)



Geschäftsführender Direktor am Institut für Pathologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

Diplomate des European College of Veterinary Pathologists (ECVP), Diplomate des American College of Veterinary Pathologists (DACVP, hon.) und Fachtierarzt für Pathologie
Weiterbildungsermächtigung für Veterinär-Pathologie und anerkannter

ECVP-Ausbildungszentrumsleiter

2014 „Journal of Comparative Pathology Plenary Lecturship Award 2014“

2011 „Honorary Member of the American College of Veterinary Pathologists“

seit 2006 Direktor der „Graduate School“ der TiHo Hannover

2003–2007 Vize-Präsident, Präsident und Past-Präsident des „European College of Veterinary Pathologists“ 2004–2012 gewählter DFG-Fachvertreter

seit 2003 Vertrauensdozent der TiHo Hannover

seit 2002 Senator der TiHo Hannover

seit 2002 Universitätsprofessor für Pathologie an der TiHo Hannover am Institut für Pathologie; Institutsdirektor und Leiter der Diagnostik, Elektronenmikroskopie und Arbeitsgruppe Neuropathologie und Neuroimmunologie

2001 „Best Teacher Award“ (Veterinary Students) des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig Universität Giessen

2001–2003 Vorsitzender des „Examination Board of the European College of Veterinary Pathologists“

1997–2003 Mitglied des „Examination Board of the European College of Veterinary Pathologists“

1996 Universitätsprofessor an der JLU Gießen am Institut für Veterinär-Pathologie

1995 Gründungsmitglied des „European College of Veterinary Pathologists“

1995 Universitätsprofessor für Immunpathologie an der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover am Institut für Pathologie

1993 Habilitation für das Fachgebiet Allgemeine Pathologie, Spezielle Pathologische Anatomie und Histologie

1990 „Pfizer Research Award“

seit 1988 Prüfer für die Tierärztliche Prüfung für das Prüfungsfach „Allgemeine Pathologie, Spezielle Pathologische Anatomie und Histologie“

1988 Fachtierarzt für Pathologie

1987–1993 Hochschulassistent am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen

1986 „Doctor of Philosophy“ (Ph.D.) an der Ohio State University

1983–1986 DFG-Forschungsstipendiat am „Department of Pathobiology“ der Ohio State University und am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen

1981–1983 Assistent in einer Kleintierpraxis

1981 Promotion zum Dr. med. vet. am Fachbereich Veterinärmedizin der JLU Gießen

1979–1981 DAAD-Stipendiat am „Department of Pathobiology“ der Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

1978 Tierärztliche Approbation

1973–1978 Studium der Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Themenschwerpunkte: Viral pathogenese, Neuropathologie, Neurogenetik, Zelltransplantation

Univ.-Prof. Dr. med. vet. Achim D. Gruber, Ph.D., Dipl. ECVP



Geschäftsführender Direktor des Instituts für Tierpathologie am Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

Diplomate des European College of Veterinary Pathologists (ECVP) und Fachtierarzt für Pathologie; Weiterbildungsermächtigung „Tierpathologie“ und anerkannter Ausbildungszentrumsleiter des ECVP

Councilor im Committee der European Society of Veterinary Pathology;

seit 2012 Forschungsdekan des Fachbereichs Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin

seit 2008 Gründer und Beauftragter des Dahlem Research School Biomedical Sciences Promotionsprogrammes

seit 2004 Univ.-Professor und Geschäftsführender Direktor des Instituts für Tierpathologie, Fachbereich Veterinärmedizin, FU Berlin

2003–2004: Professor für Molekulare Pathologie an der TiHo Hannover

2002–2004: Mitglied des Examination Committee des ECVP

2001: Habilitation für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Tiere

2001: Diplomate des European College of Veterinary Pathologists (ECVP)

2001: Fachtierarzt für Pathologie

2000–2003: Oberassistent am Institut für Pathologie der TiHo Hannover

1996–1999: PhD-Studium „Molecular Biology of Cancer“ am Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY, USA

1995–1996: Postdoctoral Fellow (DFG PostDoc-Stipendiat) am Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY, USA

1994–1995: Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie der TiHo Hannover

1994: Promotion zum Dr. med. vet. zum Thema „Molekulare Pathogenese von BVD-Virus-induzierten Gehirnmissbildungen bei Kälbern“

1991–1994: Aufbaustudium Pathologie an der TiHo Hannover

1986–1991: Studium der Tiermedizin an der TiHo Hannover

Themenschwerpunkte: Molekulare und vergleichende Pathologie; Schleimhautimmunsysteme; CLCA-Genfamilie

Allgemeine Pathologie

1 Einführung

Wolfgang Baumgärtner, Achim D. Gruber

1.1 Bedeutung der Allgemeinen Pathologie

Der Pathologie, also der Lehre von den Krankheiten und Leiden, kommt eine grundlegende Bedeutung bei der Vermittlung von Kenntnissen über die Entstehung und den Verlauf, die Merkmale und die Benennung von krankhaften Prozessen zu. Die diagnostische Pathologie spielt eine zentrale Rolle bei der Interpretation von Veränderungen im Rahmen von Leicheneröffnungen (syn. Obduktionen, Sektionen) sowie von Untersuchungen von krankhaft veränderten Gewebeproben lebender Tiere (Biopsien). Letztere sind essenziell für eine frühzeitige intravitale Diagnostik mit dem Ziel, rechtzeitig eine kausale Therapie einzuleiten oder auch maligne (bösaartige) Prozesse frühzeitig zu erkennen. In Anbetracht der vielfältigen Therapiemöglichkeiten, insbesondere bei tumorösen Prozessen, ist eine rechtzeitige definitive Diagnose und Prognose allerdings nur mittels einer mikroskopischen Gewebeuntersuchung möglich. Eine weitere zentrale Rolle in der Diagnostik am lebenden Tier kommt der klinischen Pathologie zu, die sich unter anderem mit der zytologischen Beurteilung von Abstrichen, Aspiraten und Feinnadelbiopsien beschäftigt.

Die pathologische Untersuchung von Biopsien und insbesondere von Leichen stellt den Goldstandard der Diagnostik dar. Sie hat sich auch als wichtiges und kostengünstiges Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin und Tiermedizin sehr bewährt. Dies gilt auch heute noch, trotz oder sogar wegen zahlreicher weiterer diagnostischer Methoden, die bereits am lebenden Patienten eingesetzt werden können. Großflächige Vergleichsstudien ergaben, dass bei 30–50% der autopsierten Menschen relevante Differenzen zwischen klinisch und postmortal festgestellten Krankheitskategorien zu Ungunsten der klinischen Diagnose vorlagen. Die Pathologie spielt weiterhin eine zentrale Rolle bei der Klärung forensischer, das heißt gerichtlicher Fragestellungen, Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen sowie der Pathogeneseforschung.

Das Fach Pathologie setzt sich in der Lehre aus 2 fundamentalen Bausteinen zusammen, die einander ergänzen

und bedingen: der **allgemeinen Pathologie** und der **speziellen Pathologie**. Die mikroskopische oder histologische Pathologie nimmt als zentrale Methode für beide Bausteine eine gleichsam bedeutende Rolle ein. Der allgemeinen Pathologie kommt eine Schlüsselfunktion unter didaktischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten zu. Die Komplexität und der stetige Wissenszuwachs erfordern eine konsequente Strukturierung aller Krankheitsmechanismen, wie sie in der allgemeinen Pathologie niedergelegt sind. Diese Mechanismen sollen auch helfen, neue und zukünftig bekannt werdende Krankheiten deskriptiv zu erfassen, zu benennen, zu erklären und ätiopathogenetisch zu verstehen. Dieses Universalitätsprinzip ist der wesentliche Unterschied zur speziellen Pathologie, in der alle empirisch erfassten Veränderungen beschrieben, benannt und erklärt werden. Die im Rahmen der allgemeinen Pathologie vermittelte Terminologie stellt die wesentliche Basis für die Diagnostik in der Histopathologie, speziellen Pathologie und die Grundlage für die epikritische Beurteilung von spezifischen Krankheitsbildern dar.

Die Kernelemente der modernen Pathologie sind:

- Ätiologie (Krankheitsursache, kausale Genese)
- Pathogenese (Krankheitsmechanismen, formale Genese)
- Morphologie (sichtbare Veränderungen, inkl. Mikroskopie)
- funktionelle Einflüsse und klinische Bedeutung

FAZIT



Die **allgemeine Pathologie** zeigt allgemeingültige Gesetzmäßigkeiten von Krankheitsursachen, Mechanismen, morphologischen Veränderungen und ihre Benennungen auf, während bei der **speziellen Pathologie** organ- und krankheitsspezifische Prozesse im Vordergrund stehen.

1.2 Historische Anmerkungen

So selbstverständlich wie heute Medizin, Krankheitsentstehung und Therapie gesehen werden, war es bis etwa vor 200 Jahren noch nicht der Fall. In Altägypten und Vorderasien, den Wiegen der modernen Medizin, wurde die

Heilkunde über Jahrhunderte von der Religion beeinflusst, zum Teil sogar behindert. Krankheiten wurden als Folge von Sünde und als eine Strafe Gottes angesehen. Konsequenterweise richtete sich die „Therapie“ häufig danach, wie die beleidigte Gottheit mittels Opfergaben besänftigt werden konnte. Mittler waren in der Mehrzahl der Fälle nicht Ärzte, sondern Priester bzw. Schamanen.

In zahlreichen Kulturen, zurückreichend bis in die Steinzeit, finden sich in Begrabungsstätten Schädel mit Löchern, sog. Trepanationen. Inwieweit es sich hierbei um Folgen von magischen oder rituellen Handlungen, z. B. bei nicht traumatischen Kopfschmerzen oder Psychosen handelt oder um tatsächliche, nach unserem heutigen Wissensstand, primitive chirurgische Eingriffe, wird kontrovers diskutiert. Neuere Beobachtungen bei noch existierenden Naturvölkern deuten darauf hin, dass es sich bei diesen Trepanationen tatsächlich um die Folgen von chirurgischen Eingriffen nach Taumata handelt.

Für unseren heutigen Kulturkreis bildet besonders die von der Naturphilosophie geprägte griechische Medizin der Antike die Grundlage. Die Vorstellung vom magischen Wesen der Krankheit und dass nur Götter diese heilen könnten, wich etwa ab dem 5. Jahrhundert vor Chr. in Griechenland der Erkenntnis, dass Krankheiten eine natürliche Ursache haben. Die von **Hippokrates** (um 460–370v. Chr.) und seinen Schülern auf Kos entwickelten Gedankengänge zur Humoralpathologie dominierten über Jahrhunderte die Medizinvorstellungen.

Griechische Philosophen beobachteten die Natur und Tiere, letztere allerdings nicht um ihrer selbst willen, sondern weil sie für die Betrachtung des menschlichen Lebens wichtig waren. Dabei standen die Ursachenforschung und die Beschreibung des Krankheitsbilds im Vordergrund. Letzteres ermöglichte Rückschlüsse auf die Ätiologie und stellte die Basis für eine zielgerichtete Therapie dar. Die **Humoralpathologie** geht davon aus, dass der Mensch als Mikrokosmos in den Makrokosmos eingeordnet ist und eine Wiederholung bzw. Spiegelung der Elemente vorliegt. Die 4 Kardinalsäfte Blut, gelbe Galle, schwarze Galle und Schleim bilden die Grundlage der Humoraltheorie. Nach der griechischen Naturlehre stellen sie den Mikrokosmos dar, also das Gegenbild zum Makrokosmos, bestehend aus Luft, Feuer, Wasser und Erde. Gesundheit ist hierbei für das Individuum durch den Gleichklang der Säfte (= Eukrasie) gekennzeichnet. Störungen führen zu einem Missverhältnis der Säfte und zur Krankheit, der Dyskrasie. Die Krassenlehre war bis in das ausgehende 20. Jahrhundert auch Bestandteil der tiermedizinischen Therapie. Hierzu gehörten z. B. Aderlass, Schwitzen und die Applikation von lokal reizenden Substanzen. Diese Eingriffe erfolgten mit dem erklärten Ziel, das Gleichgewicht der Kräfte wiederherzustellen.

Der Humoralpathologie stand die von **Demokrit** (460–360v. Chr.) geprägte **Solidarpathologie** gegenüber. Hierbei dominierte die Vorstellung, dass eine zu weite oder dichte Lagerung der Teilchen des Körpers für die Entstehung von Krankheiten bedeutungsvoll sei. Diese Vorstellungen wurden allerdings von der Mehrzahl der Gelehrten nicht weiter verfolgt. Dagegen wurde die hippokratische Medizin, die Humoraltheorie, von dem in Rom lebenden grie-

chischen Arzt und Anatom **Galenos von Pergamom** (129–200/217n. Chr.) übernommen und zielgerichtet weitergeführt. Er untersuchte Tiere und übertrug dem Zeitgeist entsprechend diese Erkenntnisse auf den Menschen. Trotz zahlreicher, richtiger und erstmaliger Beobachtungen wurden auch Befunde fehlinterpretiert oder extrapoliert. Diese Gefahr besteht immer, wenn Ergebnisse von einer Spezies auf die andere übertragen werden. Eine Erkenntnis, die auch in der modernen Medizin und Wissenschaft ein leidet immer wieder zu beobachtendes Phänomen darstellt. **Galens** Auffassung und die Fortführung der hippokratischen Humoralpathologie wurden in der Folgezeit zum Dogma, dessen Gültigkeit weit über 1000 Jahre anhielt, zum Teil bis ins 19. Jahrhundert hinein. Auch **Aulus Cornelius Celsus** (25v. Chr.–50n. Chr.) war für die Etablierung der griechischen Medizin im römischen Reich von Bedeutung.

Eine weitere wichtige veterinärhistorische Quelle stellt die Tierheilkunde (*Historia animalium*) des **Aristoteles** (384–322v. Chr.) dar. Aufschlussreich sind die Ausführungen dieses Philosophen, Schüler Platons und Erzieher Alexanders des Großen, insbesondere über die Krankheiten bei Säugetieren. Er beschrieb unter anderem die Bräune (Milzbrand), die Tollwut und die Finnkigkeit der Schweine. Er gilt als der erste vergleichende Anatom des Abendlandes.

Das anatomische Wissen, wie wir es heute verstehen, gelangte allerdings nicht in Athen, sondern in Alexandria zur Hochblüte. In der ägyptischen Stadt, die in den Jahrhunderten vor Christi Geburt den geistigen Mittelpunkt der alten Welt darstellte, wurden menschliche und tierische Organismen im Detail untersucht. Letztere erfolgte jedoch nicht um ihrer selbst willen, sondern unter vergleichenden Aspekten und immer in Bezug auf humanmedizinische Fragestellungen.

Während des Hochmittelalters war die Ärzteschule von Salerno geistiges Zentrum der medizinischen Ausbildung. Da es im Sinne der Kirche als Sakrileg galt, menschliche Leichen zu öffnen, dienten Tiere, insbesondere Schweine, als Untersuchungsobjekte. Die Salernitanische „Schweineanatomie“ des Kopho, die wahrscheinlich zwischen den Jahren 1100 und 1120n. Chr. entstand, ist eines der ersten Werke der Tieranatomie.

Am Übergang von der Scholastik zur Renaissance lieferte **Leonardo da Vinci** (1452–1519) einmalige und wesentliche Beiträge zur Haustieranatomie. Trotz zahlreicher detaillierter Studien in vorausgegangenen Jahrhunderten, gelang es erst dem Arzt und Anatomen **William Harvey** (1578–1657), den Blutkreislauf aufzuzeigen. Einhergehend mit den neuen Erkenntnissen wurde auch langsam mit den humoralpathologischen Anschauungen **Galens** gebrochen. **Morgagni** (1682–1771) zeigte, dass Krankheiten mit Organveränderungen (Hauptwerk: *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*) einhergehen. Er ist aufgrund dieser Verdienste als Begründer der modernen Pathologie anzusehen. Die Renaissance wurde zur großen Zeit der Anatomie. Nicht zuletzt durch die Erfindung der Buchdruckkunst war es möglich, anatomische Abbildungen instruktiv darzustellen. Die erste Anatomieabhandlung schrieb 1543 **Andreas Vesalius** (1514–1564). Für seine Untersuchungen beschäftigte er sich mit Schwein und Hund.

Auf dem Gebiet der Histologie stellen die Werke von **Antoni van Leeuwenhoek** (1632–1723) Meilensteine des Wissenschaftsfortschritts dar. Er führte mittels eines einfachen Mikroskops erste feingewebliche Untersuchungen durch.

Als eigentlicher Begründer der modernen Pathologie und in Fortführung der morgagnischen Lehre im übertragenen Sinn ist **Rudolf Virchow** (1821–1902) anzusehen. 1858 veröffentlichte er sein bahnbrechendes Werk „Die Zellulärpathologie – in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre“, nach der Zellen Sitz der Organfunktion und somit auch der Krankheit sind.

Trotz zahlreicher Berichte über Heilkundige bei Tierkrankheiten dauerte es bis in die 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts, bis erste tiermedizinische Bildungsstätten in Europa geschaffen wurden. Hierbei standen wirtschaftliche Interessen, wie die Bekämpfung von Tiersuchen bei landwirtschaftlichen Nutztieren und eine Verbesserung der tierärztlichen Betreuung der Pferdebestände, besonders für das Militär, im Vordergrund.

Die Anschauungen von Krankheit in der **altchinesischen** und **ayurvedischen Medizin**, der **Hahnemann'schen Homöopathie** und anderer medizinischer Weltbilder stützen sich zumeist auf empirisch gewonnene und historisch überlieferte Erkenntnisse. Sie zeigen zum Teil überraschende Übereinstimmungen, teils aber auch große Abweichungen von unserem heutigen Verständnis über die Ursachen und Verläufe von Krankheiten. Nur wenige dieser historischen, naturphilosophischen Vorstellungen halten jedoch einer Überprüfung durch moderne, wissenschaftlich fundierte Methoden im Sinne einer beweisgestützten Medizin stand.

1.3 Terminologie

Eine präzise Benennung von krankhaften Veränderungen ist wesentliche Grundlage für eine strukturgebende Systematik komplexer Prozesse und einen korrekten wissenschaftlichen Informationsaustausch: „*Wenn die Begriffe nicht klar sind, breitet sich Unordnung aus*“, weiß man spätestens seit **Konfuzius**.

Eine häufig gestellte Frage bezieht sich auf die Definition von Krankheit und warum Krankheitsleiden überhaupt auftreten. **Gesundheit** und **Krankheit** sind Allgemeinbegriffe, die eng miteinander in Verbindung stehen. Gesundheit ist etwas Vergängliches – der Übergang zur Krankheit ist fließend. Krankheit ist mit dem Leben untrennbar verbunden – es gibt kein Leben ohne Krankheit. Letztere ist schwierig und nicht schlaglichtartig zu definieren. Dies hängt damit zusammen, dass heute eine Grauzone zwischen den eindeutig definierbaren Extremen (eindeutig gesund und krank) allgemein akzeptiert wird. Darüber hinaus finden sich im Laufe des Lebens Veränderungen, die als fließende Übergänge zu pathologischen Prozessen anzusehen sind: Alter per se ist keine Krankheit. Die häufig vernommene Definition von Krankheit als „Abwesenheit von Gesundheit“ greift also deutlich zu kurz.

Für den Begriff Gesundheit des Menschen, als krankheitsdiametraler Zustand, verfasste die Weltgesundheits-

organisation (WHO) folgende Definition: „*Gesundheit ist ein Zustand vollkommener, körperlicher, geistiger und sozialer Wohlbefindens und nicht die bloße Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen*“. Diese Definition, schon schwierig auf den Menschen beziehbar, ist naturgemäß auf Tiere nur bedingt und sehr eingeschränkt übertragbar.

In der medizinischen Forschung geht es häufig darum, Ursachen einer Erkrankung zu erkennen und auf Heilung abzielende Therapien zu finden. Unter darwinistischen Aspekten stellt sich allerdings die Frage, warum der Körper für Krankheiten anfällig ist. Die evolutionsorientierte Erklärung ist relativ einfach: Einige Beschwerden, wie Fieber und Husten, sind sinnvolle Abwehr- und Schutzmechanismen, während andere Veränderungen in Abhängigkeit von der Situation vorteilhaft oder nachteilig sein können. So schützt z. B. das Sichelzell-Gen, das einen Defekt im roten Blutfarbstoff Hämoglobin des Menschen bedingt, zugleich in gewissem Grad vor Malaria. Eine der häufigsten letalen genetischen Erkrankungen des Menschen, die Mukoviszidose, verläuft für homozygote Defektträger tödlich. Heterozygote Träger sollen dagegen resistenter gegen Durchfallerkrankungen sein, was möglicherweise zur Verbreitung des Gendefekts während der Cholera- und Typhusseuchenzüge im Mittelalter beitrug.

In der Pathologie ist eine Vielzahl von Fachtermini unumgänglich, von denen im Folgenden (Tab. 1.1) einige wesentliche erklärt werden. Zahlreiche weitere finden sich in den übrigen Kapiteln dieses Buches.

1.4 Methoden in der Pathologie

Die Pathologie beschäftigt sich mit den Ursachen, der Pathogenese, der morphologischen Manifestation und der Benennung von Erkrankungen. In der diagnostischen Pathologie stehen zumeist Fragen nach der Erkrankungs- und Todesursache am Einzeltier oder in einer Tiergruppe (Nutztierbestand, Zuchtpopulation) im Vordergrund. In der biomedizinischen Forschung und Entwicklung trägt die Pathologie wesentlich zum Verständnis von Krankheitsursachen, -verläufen und -mechanismen bei, zu denen insbesondere auch neue Krankheiten zählen. Weiterhin sind Studien zur Wirkung und Nebenwirkung von Arzneimitteln und anderen Therapieformen von Interesse.

Eine besondere Herausforderung für die tiermedizinische Pathologie stellt die Vielzahl von Tierarten mit eigenen oder sehr unterschiedlich verlaufenden Krankheiten und Krankheitsmechanismen dar. Die Untersuchungsschwerpunkte hängen auch von der jeweiligen Fragestellung im Kontext zum Tier und den äußeren Umständen ab. So stehen bei landwirtschaftlichen Nutztieren, jungen Hunden, Katzen und Pferden zumeist infektiöse Krankheitsprozesse im Vordergrund, während bei älteren Hunden und Katzen tumoröse und degenerative Veränderungen überwiegen.

Die Vielfältigkeit der Fragestellungen und die standardisierten Grundverfahren erfordern oft ein zielgenaues Vorgehen durch den Einsatz zahlreicher Spezialtechniken, die aufgrund des deutlich vermehrten Aufwands nicht in jedem Fall eingesetzt werden können. Im Vordergrund

Tab. 1.1 Auswahl häufig verwendeter Begriffe und deren Bedeutung bzw. Definition.

Fachterminus	Erklärung bzw. Definition
Ätiologie	Lehre der Krankheitsursachen
Disposition (S. 36)	Neigung zu bestimmten Krankheiten (Krankheitsbereitschaft)
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankten an einer bestimmten Krankheit in einem Jahr pro 100 000 Individuen
Letalität	Prozentsatz der Gestorbenen, bezogen auf die Gesamtzahl der erkrankten Individuen
Morbidität	Zahl der Erkrankten an einer Krankheit, z. B. bezogen auf 100 000 Individuen der betroffenen Population in einem bestimmten Zeitraum
Mortalität	Zahl der an einer Krankheit Gestorbenen, z. B. bezogen auf 100 000 Individuen in einem bestimmten Zeitraum der betroffenen Population
Nosologie	Krankheitslehre, systematische Beschreibung der Krankheiten (Entstehungsweise)
Noxe	krankheitsauslösender Faktor
Pathogenese	zusammenfassende Darstellung der Mechanismen einer Krankheit und des Krankheitsverlaufs; bei der ätiologischen oder kausalen Pathogenese (syn. Ätiologie) stehen ursächliche Aspekte wie Noxe und Disposition im Vordergrund; die formale Pathogenese bezieht sich auf strukturelle und funktionelle Veränderungen im Verlauf einer Krankheit
Prognose	Einschätzung des zukünftigen Krankheitsverlaufs; bei einer hohen Heilungswahrscheinlichkeit spricht man von einer guten, bei einer niedrigen von einer schlechten Prognose; der Begriff „infauste Prognose“ wird bei fehlender kurz- bis mittelfristiger Überlebenswahrscheinlichkeit verwendet; darüber hinaus wird in der Tiermedizin einbezogen, ob eine Erkrankung die Leistungsfähigkeit bei Nutztieren beeinflusst, entsprechend wird eine Prognose quo ad vitam und quo ad usum unterschieden

stehen entweder **Sektionen** oder Untersuchungen von Gewebeproben (**Biopsien**), die von lebenden Tieren stammen. Für beide Untersuchungsarten haben sich historisch entwickelte Standardverfahren bewährt, die einen praktikablen Kompromiss zwischen Aufwand und erreichbarem Ergebnis darstellen. So stellt der heute in der diagnostischen und forschenden Pathologie eingesetzte Standard-Obduktionsgang ein sehr effektives und zugleich pragmatisches Verfahren zur Erkennung oder zumindest weiteren Eingrenzung von Krankheitsprozessen und Todesursachen dar. Die Beurteilung der Veränderungen erfolgt dabei mit dem bloßen Auge (Makroskopie), gefolgt von einer lichtmikroskopischen Beurteilung (Histopathologie).

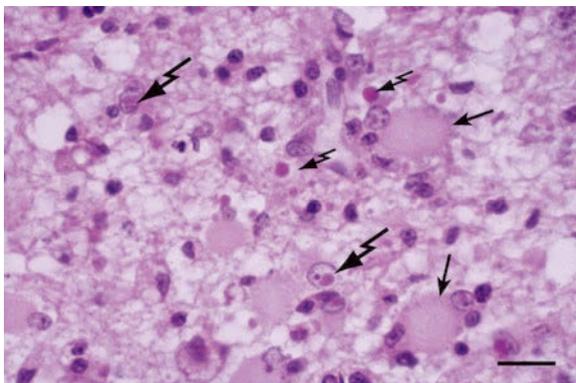


Abb. 1.1 Für die Routine-Histologie wird als einfaches histochemisches Verfahren die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet. Hierbei stellen sich das Zytoplasma rot und der Zellkern blau dar. Das Präparat zeigt eine Staupe-Enzephalitis mit Myelinverlust und aktivierten Astrozyten (Gemistozysten, **Pfeile**) mit zytoplasmatischen (**dünne Blitze**) und intranukleären Einschlusskörperchen (**dicke Blitze**). Balken = 100 μm .

Üblicherweise werden Gewebeproben in 4%iger Formaldehydlösung (10% Formalin) für 24–48 Stunden fixiert und im Labor nach Einbettung in wachsähnlichem Paraffin als etwa 5 μm dünne histologische Präparate nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) untersucht (**Abb. 1.1**). Außer dieser Standardfärbung stehen dem Pathologen eine Vielzahl von Spezialfärbungen zur Verfügung, z. B. zur Darstellung von Bindegewebe, Pilzen, Bakterien oder Amyloid (**Abb. 1.2**). In Abhängigkeit von der Fragestellung können auch Schnitte am unfixierten, gefrorenen Gewebe erzeugt werden, die besonders für eine schnelle, intraoperative

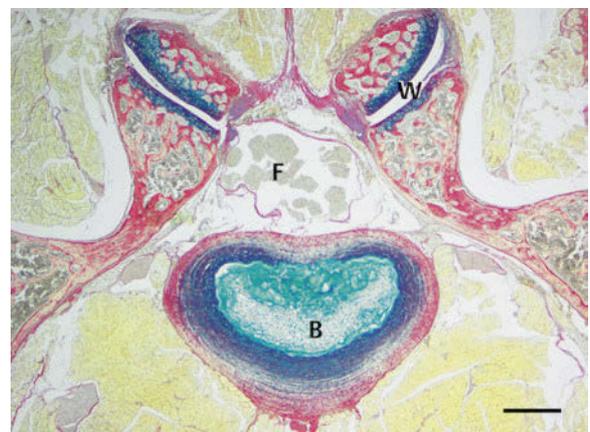


Abb. 1.2 Nachweis von verschiedenen extrazellulären Gewebestandteilen in der Zwischenwirbelscheibe, den kleinen Wirbelgelenken der Wirbelsäule und dem angrenzenden Weichteilgewebe einer Maus. Nachweis von Hyaluronsäure (türkis-blau) im Knorpelgewebe, von Kollagenfasern bzw. kollagenfaserreichem Bindegewebe (rot) und Muskelfasern (gelb) mittels der Picrosiriusrot-Färbung. **B** = Bandscheibe, **W** = Wirbelgelenke, **F** = Filum terminale im Rückenmark. Balken = 2000 μm (© Dr. V. Haist)

Diagnostik (sog. Schnellschnitte) einsetzbar sind. Auch zur immunhistochemischen Darstellung von empfindlichen, bei der Formalinfixierung zerstörten Antigenen ist diese Kryostattechnik unerlässlich.

Neben den oft wenig spezifischen histochemischen Markierungen existieren eine Reihe von Detektionssystemen für spezifische Proteine oder Nukleinsäuresequenzen. Diese werden unter den Begriffen Immunhistochemie für Proteinnachweise (Immunhistochemie, Abb. 1.3 und Immunfluoreszenz, Abb. 1.4) und In-situ-Hybridisierung zum Nachweis von spezifischen Nukleinsäuresequenzen zusammengefasst (In-situ-Hybridisierung, Abb. 1.5 und Immunhisto- und RNS-Doppelmarkierung, Abb. 1.6). Mittels dieser Techniken sind sowohl verschiedene Erregerstrukturen von Viren, Bakterien und Pilzen, Parasiten bis hin zu

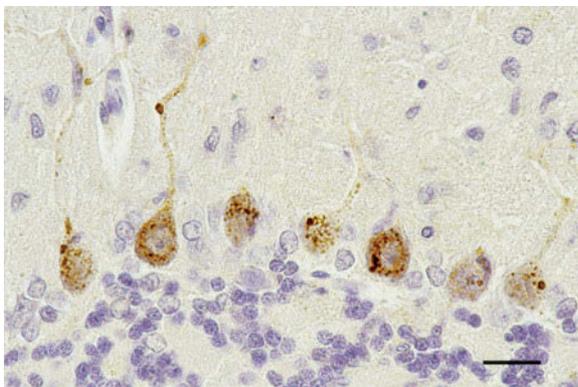


Abb. 1.3 Immunhistochemischer Nachweis von Tollwutvirus (braun) im Kleinhirn einer Fledermaus. Das Virusantigen ist in den Perikaryen der Purkinjezellen und ihren Fortsätzen nachweisbar. Der Gewebeschnitt wurde mit gegen das Tollwutvirus-Antigen gerichteten Antikörpern überschichtet, die mit einem Enzym markiert sind, das die braune Farbreaktion katalysiert. Zellkerne sind zur besseren Erkennung blau gegengefärbt (Hämatoxylin). Balken = 100 µm.

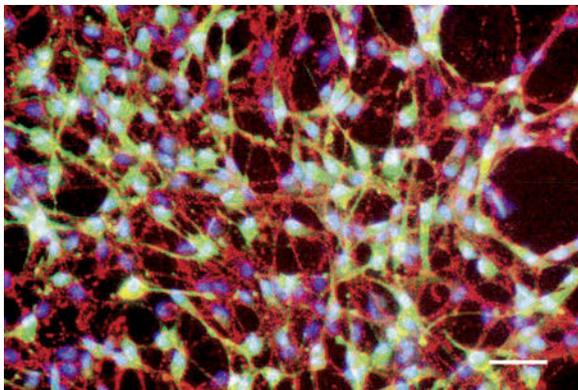


Abb. 1.4 Simultane Darstellung von Staupevirus- und Zellantigenen in Zellen in einer kaninen Gehirnzellkultur mittels Immunfluoreszenz nach experimenteller In-vitro-Infektion. Das Zellantigen p75Neurotrophin-Rezeptor stellt sich rot dar und das „green fluorescent protein“ (GFP) exprimierende Staupevirus zeichnet sich durch grüne Fluoreszenz aus. Das Staupevirus-Antigen findet sich im Zytoplasma der Zellen und eine Kollokalisierung von Staupevirus- und Zellantigenen wird durch den Nachweis einer Mischfarbe (gelb) angezeigt. Zellkerne werden mittels blauer Bisbenzimid-Färbung dargestellt. Balken = 200 µm.

Prionen als auch Zellantigene oder m-RNS- bzw. RNS- oder DNS-Sequenzen spezifisch nachweisbar.

Zelltyp-spezifische Proteine sind besonders in der Tumordiagnostik von Bedeutung. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass es keine allgemeinen Tumormarker gibt, sondern dass die verwendeten Detektionssysteme lediglich eine histogenetische Zuordnung (Zelltyp-Spezifität) der Neoplasie sowie Angaben zum Grad der Entartung bzw. zu den Eigenschaften von Tumoren (Dignität) erlau-

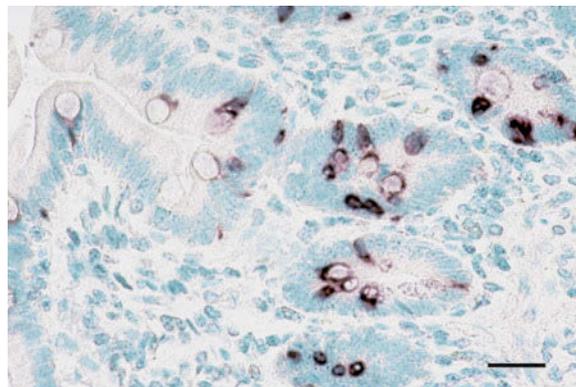


Abb. 1.5 In-situ-Hybridisierung zum spezifischen Nachweis der m-RNS, die für einen Ionenkanal in bestimmten Darmepithelzellen und Becherzellen kodiert (braun). Dieser Ionenkanal ist für die Befeuchtung der Darmschleimhaut essenziell und spielt bei Durchfallerkrankungen eine wichtige Rolle. Der Gewebeschnitt wurde mit einer komplementären RNS-Sonde inkubiert, die mit einem Enzym markiert ist, das die braune Farbreaktion katalysiert. Zellkerne sind zur besseren Erkennung blau gegengefärbt (Methylblau). Balken = 100 µm.

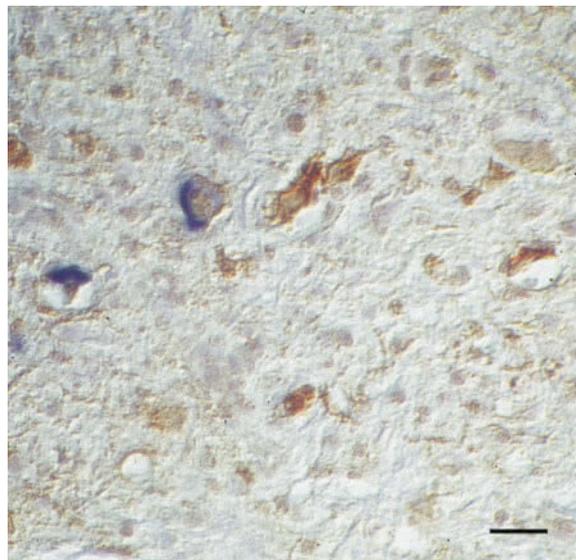


Abb. 1.6 Nachweis von Staupevirus-Antigen (braun, Immunhistologie) und m-RNS (blau, In-situ-Hybridisierung) in der gleichen Lokalisation bei der Staupe-Enzephalitis eines Hundes, hinweisend auf unterschiedliche Stadien der Virusreplikation. Virusantigen wird mittels Immunhistologie durch einen Protein-spezifischen Antikörper und eine nachfolgende Farbreaktion braun dargestellt, während virale m-RNS durch Bindung mit der korrespondierenden RNS-Sonde und nachfolgender Farbreaktion als blauer Farbton sichtbar gemacht wird. Balken = 150 µm.

ben. Die mikroskopische Tumordiagnostik und prognostische Einschätzung erfolgt jedoch auch heute noch im Wesentlichen anhand der am HE-gefärbten Schnitt erhobenen Befunde.

Strukturen, die weder makroskopisch noch histologisch erkennbar sind, können oft mittels Elektronenmikroskopie oder molekularer und biochemischer Methoden nachgewiesen werden. Während vor etwa 40 Jahren die Elektronenmikroskopie (Rasterelektronenmikroskopie, **Abb. 1.7**, Immunelektronenmikroskopie, **Abb. 1.8**) eine dominante

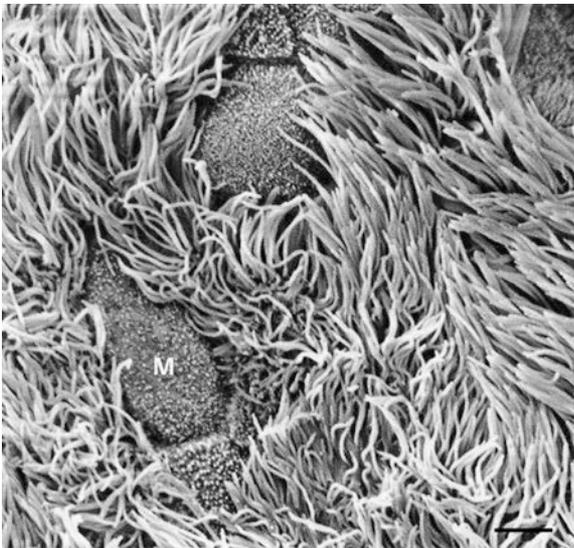


Abb. 1.7 Dreidimensionale Darstellung von zilienhaltigen und -losen Epithelzellen im Luftsack eines Pferdes. Es finden sich zahlreiche zilienbesetzte Zellen und einige Zellen mit nur einem Mikrovillibesatz (**M**). Balken = 5 µm.

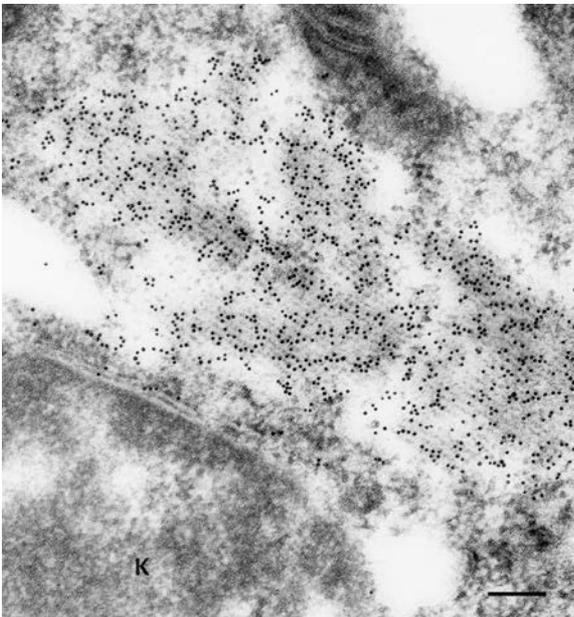


Abb. 1.8 Ultrastrukturelle Darstellung des Theiler'schen Enzephalomyelitis-Virusantigens mittels 10 nm großer, elektronendichter (schwarzer) Goldpartikel an parakristallin angeordneten Viruspartikeln im Zytoplasma einer Zelle. K = Zellkern. Balken = 0,5 µm.

Rolle in der Forschung und diagnostischen Pathologie besaß, hat die Bedeutung dieser methodisch und zeitlich sehr aufwendigen Technik in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Dagegen hat die molekulare Pathologie einen zunehmend größeren Anteil bei der diagnostischen und experimentellen Pathologie in jüngster Vergangenheit eingenommen. Dies gilt insbesondere für infektiöse, neoplastische sowie stoffwechselbedingte Veränderungen. Zu den hier verwendeten Techniken gehören die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), die In-situ-Hybridisierung zum Nachweis von spezifischen Nukleinsäuresequenzen und proteinchemische Methoden wie „western-blotting“ und Massenspektrometrie. Die neue Technik der Laser-Mikrodissektion („laser capture microdissection“, LCM) erlaubt zudem die präzise Isolierung einzelner Zellen oder Zellgruppen aus einem lichtmikroskopischen Präparat. Diese können dann einem spezifischen Nukleinsäure- oder Proteinnachweisverfahren zugeführt werden.

Die molekularbiologischen und genetischen Diagnostikmethoden werden derzeit in der Humanmedizin zunehmend für eine „personalisierte Medizin“ entwickelt. Für jeden Patienten können dabei spezifisch optimale Diagnose- und Therapiekonzepte erarbeitet werden. Dazu gehören auch globale, das heißt, das gesamte Genom umfassende quantitative Bestimmungen von Gen- oder m-RNS-Sequenzen sowie aller in einer Gewebeprobe exprimierten Proteine (Proteom) mit komplexen RNS, DNS- oder Proteinsonden (sog. Chips). Diese derzeit noch recht aufwendigen Verfahren werden zunehmend praktikabler und finden auch in der Tiermedizin Anwendung.

Eine wertvolle Schnellmethode in der tierpathologischen Diagnostik bietet die Zytologie (**Abb. 1.9**). Sie erlaubt eine zeitnahe Beurteilung von Veränderungen an Gewebeerflächen (Exfoliativzytologie) oder in der Tiefe eines Organs (Punktionszytologie). Hierbei wird das mutmaßlich veränderte Gewebe nach Abstrich, Abklatsch, Punktion oder Aspiration auf einem Objektträger ausgestrichen, luftgetrocknet und mittels einer Standardmethode, z. B. der Papanheim-Färbung, gefärbt und mikroskopisch beurteilt.

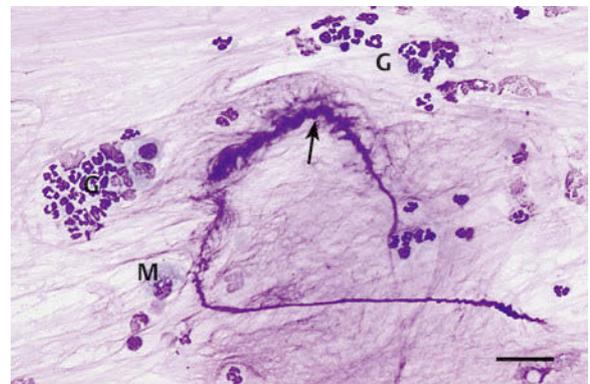


Abb. 1.9 Zytologisches Präparat nach Ausstrich einer bronchoalveolären Lavage beim Pferd. Deutlich vermehrte neutrophile Granulozyten (**G**), wenige Alveolarmakrophagen (**M**) und spiralförmige Muzin-Ausgüsse der terminalen Bronchiolen (sog. Curschmann-Spirale, **Pfeil**) erlauben die Diagnose einer chronisch-obstruktiven Bronchiolitis (COB) mit Becherzellmetaplasie und Dyskriein. Papanheim-Färbung, Balken = 100 µm.

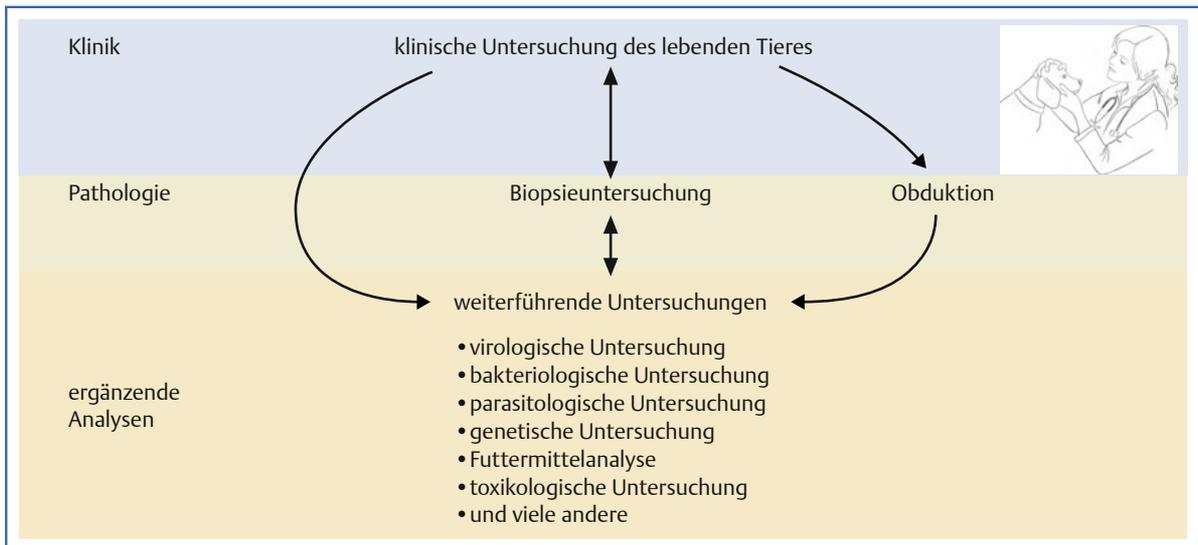


Abb. 1.10 Die Interaktion zwischen Pathologie und anderen Disziplinen führt schließlich zur Gesamtinterpretation des Krankheitsfalls, der Epikrise. Hierbei handelt es sich um eine kritische Befunderhebung bzw. einen Abschlussbericht unter Berücksichtigung von Ursache, Verlauf und möglichen Folgen eines Krankheitsprozesses mit Angaben und Begründungen für die Diagnose und Differenzialdiagnosen, einschließlich einer Einschätzung der Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit einer gemachten Aussage (Inset © K. Schöne).

Zusätzlich zur eigentlichen pathologischen Untersuchung sind in der Diagnostik auch Kooperationen mit anderen Fachdisziplinen unerlässlich, z.B. der Toxikologie, Virologie, Bakteriologie, Parasitologie und Genetik. Dabei kommt der pathologischen Untersuchung oft eine wegweisende Schlüsselrolle durch die Identifikation von Ursachen-typischen Gewebeeränderungen oder zumindest durch eine Einengung auf eine begrenzte Zahl möglicher Ursachen zu (Abb. 1.10).

1.5 Nomenklatur der Diagnostik

Ziel der Diagnostik soll es sein, den Krankheitsprozess bezüglich Ursache, Pathogenese, Folgen und Prognose besser einschätzen und interpretieren zu können, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Bei den Diagnoseformen kann zwischen einer klinischen, pathologisch-anatomischen (makroskopischen) und einer histopathologischen Diagnose unterschieden werden. Insbesondere die beiden ersten Formen stellen häufig nur Verdachtsdiagnosen dar und bedürfen oft einer histopathologischen Bestätigung. Diese kann sich im Einzelfall als vorläufig darstellen und bedarf weitergehender Analysen für eine abschließende Beurteilung, z.B. Protein- und Nukleinsäure-Nachweismethoden und zusätzlicher anamnestischer Angaben wie Tierart, Lokalisation der Veränderung und Alter des Tieres. Daher sind in jedem Stadium der Diagnostik andere Erkrankungen und Krankheitsprozesse als Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen.

Obwohl zum Zeitpunkt der Untersuchung nur eine Momentaufnahme des Krankheitsprozesses in Form einer Biopsie oder eines Sektionsbefunds vorliegt, sollen Schlussfolgerungen über zurückliegende Ereignisse und mögliche zukünftige Entwicklungen auf der Basis der exakten Diagnose aufgezeigt werden können. Dies geschieht in der **Epikrise**. Dieser zusammenfassende, kriti-

sche Abschlussbericht über Ursache, Verlauf und mögliche Folgen eines Krankheitsprozesses enthält auch Angaben und Begründungen für die Diagnosen und Differenzialdiagnosen, einschließlich einer Einschätzung der Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit einer gemachten Aussage. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es wichtig, in der Epikrise Begriffe wie

- Befund,
- Diagnose,
- Ätiologie,
- ätiologische Diagnose,
- Pathogenese (Definition siehe Tab. 1.1),
- morphologische oder ätiologische Differenzialdiagnose,
- Name der Krankheit und
- Prognose (Definition siehe Tab. 1.1)

zu berücksichtigen, zu unterscheiden und definitionsgemäß umzusetzen.

1.5.1 Befund

Der Befund stellt eine objektive Darstellung der Veränderungen ohne eigene Interpretation dar. Es handelt sich um eine vollständige Beschreibung aller objektiv nachweisbaren Veränderungen. Im Detail sollte eine Befundbeschreibung eine hohe Präzision bei der Wiedergabe der Veränderungen, die korrekte anatomische Nomenklatur und den Ort der Veränderungen berücksichtigen. Normalbefunde sind in der Regel nicht anzugeben, es sei denn, es ist für den Fall relevant, z.B. das Fehlen von vorherberichtet vermuteten Veränderungen oder bei forensischen Fragestellungen. Eine gute Befunderhebung stellt eine neutrale Beschreibung der Veränderungen dar, die von jedem Untersucher unabhängig von der Diagnose akzeptiert werden kann.

Entzündliche und degenerative Veränderungen

Bei **entzündlichen Veränderungen** sollten folgende Kriterien bei der histologischen Befunderhebung besonders berücksichtigt werden:

- Art (neutrophile Granulozyten = eitrig; Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen = nicht eitrig), Menge (einzelne, zahlreiche) und Verteilungsmuster (fokal, multifokal, disseminiert, diffus)
- Quantifizierung der Veränderungen, z. B. gering-, mittel- oder hochgradig
- Lokalisation, z. B. im Interstitium, sub- bzw. suprakapsulär, subpleural
- Formen von Gewebe- und Zelluntergängen (Degeneration, Nekrose etc.), Identifikation der betroffenen Struktur und deren Verteilungsmuster
- Kriterien, die auf das Alter der Veränderung schließen lassen, z. B. Fibrose, Granulationsgewebe
- zusätzliche Befunde, z. B. Fremdmaterialien oder Infektionserreger

Ein gleichartiges Vorgehen gilt auch für **degenerative Veränderungen**.

Neoplasien

Bei **Neoplasien** dagegen sind folgende abweichende Aspekte zu beachten:

- genaue Lokalisation der Neoplasie
- Größe der Veränderungen, Verteilungsmuster (solitär, multipel, Gefäßeinbrüche, Lymphknotenbeteiligung etc.)
- Eigenschaften und Besonderheiten der Tumorzellen
- Abgrenzung zum gesunden Gewebe (infiltratives oder expansives Wachstum, ggf. Kapselbildung)
- Freiheit der Exzisionsränder von Tumorzellen (vollständige Entfernung)

1.5.2 Diagnose

Bei der Diagnose handelt es sich im Gegensatz zur Befunderhebung um eine **subjektive Zusammenfassung und Interpretation** der Veränderungen. Bei der Formulierung einer Diagnose sind nachfolgende formale Kriterien zu berücksichtigen. Diese richten sich nach den weltweit akzeptierten Vorgaben des europäischen bzw. amerikanischen Berufsverbands der Veterinärpathologen (European bzw. American College of Veterinary Pathologists).

Entzündliche und degenerative Veränderungen

In der Regel besteht eine vollständige Diagnose einer **entzündlichen** und zum Teil auch einer **degenerativen Läsion** aus 5 Teilen:

- Ausmaß oder Grad der Veränderung (gering-, mittel-, hochgradig)
- Alter (akut, subakut, chronisch)
- Verteilungsmuster (fokal, oligofokal, multifokal, disseminiert [Abb. 1.11], diffus etc.)
- Charakter (serös, fibrinös, diphtheroid, eitrig, lymphoplasmazellulär, nekrotisierend, granulomatös, eosinophil etc.)

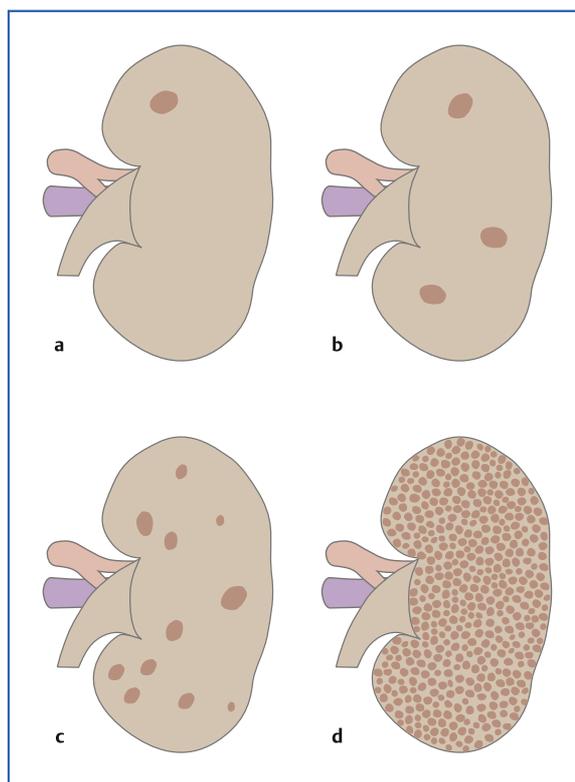


Abb. 1.11 Veränderungen können solitär (fokal, **a**) oder multipel auftreten. In Abhängigkeit von der Anzahl der Veränderungen werden die Begriffe oligofokal (**b**), multifokal (**c**) oder disseminiert (**d**) verwendet.

- Organdiagnose (z. B. Nephritis, Enzephalitis und Duodenitis bei Entzündung oder Nephrose und Hepatose bei einer Degeneration)

Weitere Punkte, die im Einzelfall berücksichtigt werden sollten: Nachweis von Erregerstrukturen oder assoziierte Gewebeveränderungen (z. B. mit Kompressionsatrophie). Beispiel für eine pathologisch-anatomische Diagnose bei einer Entzündung: hochgradige, chronische, diffuse, granulomatöse Enteritis.

Neoplasien

Bei einer **Neoplasie** setzt sich eine Diagnose aus dem betroffenen Organ und der Tumorart zusammen. Somit besteht die Diagnose in der Regel aus 2 Worten. Die anderen Parameter, wie Alter, Grad und Verteilungsmuster der Veränderungen, spielen im Gegensatz zur Entzündung keine Rolle. Beispiel für eine pathologisch-anatomische Diagnose bei einer Neoplasie in der Haut: Kutanes Fibrosarkom oder Fibrosarkom der Haut.

Während die Befunderhebung eine neutrale Beschreibung der Veränderungen darstellt und lediglich anatomische Kenntnisse erforderlich sind, setzt die Diagnose sowohl Kenntnisse über Krankheitswahrscheinlichkeit und -häufigkeit als auch Vorstellungen über das histologische Erscheinungsbild der Veränderung voraus. Da Zellen makroskopisch nicht sichtbar sind, kann eine eitrig-entzündung nur diagnostiziert werden, wenn man aufgrund des

morphologischen Erscheinungsbilds eine Anhäufung von neutrophilen Granulozyten annimmt. Dies bedeutet, dass jede morphologische Diagnose mit einer virtuellen Vorstellung über das histologische Erscheinungsbild der Veränderung einhergehen sollte. Darüber hinaus sind bei der Diagnosestellung tierartspezifische Häufigkeiten und geografische Besonderheiten zu berücksichtigen.

Aufgrund des gehäuften Vorkommens von Fibrosarkomen im Zwischenschulterblattbereich bei der Katze, wird eine Umfangsvermehrung in dieser Lokalisation entsprechend klinisch oftmals bereits als kutanes Fibrosarkom diagnostiziert werden können. Allerdings können im Einzelfall chronische Entzündungen oder Tumoren anderer Histogenese, die als Differenzialdiagnosen Erwähnung finden müssen, sich makroskopisch gleichartig darstellen. Insofern ist die zusätzliche Angabe des Wahrscheinlichkeitsgrads einer gestellten Diagnose (Verdacht auf Fibrosarkom) wissenschaftlich oft seriöser als eine Behauptung ohne abgewogene Berücksichtigung von Differenzialdiagnosen.

FAZIT



Der Grad der Wahrscheinlichkeit des Zutreffens einer Aussage wird durch folgende Formulierungen zum Ausdruck gebracht:

- 100 % = mit Sicherheit
- ~ 95 % = mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit
- ~ 80 % = mit hoher Wahrscheinlichkeit
- ~ 60–70 % = wahrscheinlich
- < bzw. ~ 50 % = das Zutreffen von ... ist möglich
- ~ 10 % = das Zutreffen von ... ist unwahrscheinlich
- 0 % = das Zutreffen von ... ist auszuschließen

So können Mesotheliome als Tumoren der Serosa von Brust- oder Bauchhöhle makroskopisch einer granulomatösen Entzündung sehr ähneln. Da es große geografische Unterschiede bezüglich des Vorkommens beider Erkrankungen gibt, z.B. bei kleinen Wiederkäuern, ist dies bei der Diagnosestellung zu berücksichtigen. In einer Region mit einer hohen Prävalenz von Tuberkulose würde z.B. die morphologisch-anatomische Diagnose „hochgradige, chronische, multifokale, granulomatöse Pleuritis“ lauten und als Differenzialdiagnose müsste ein „Mesotheliom der Pleura“ berücksichtigt werden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das Tier in einem Asbest-ausgekleideten Stall stand, da Asbest eine häufige Ursache für Mesotheliome darstellt. In einer Region mit einer sehr geringen Inzidenz von Tuberkulose wäre es eher umgekehrt.

FAZIT



Klinische und makroskopische Diagnosen enthalten oft einen begrenzten Sicherheits- oder Wahrscheinlichkeitsgrad, der mitformuliert werden kann. Eine prozentuale Wahrscheinlichkeitsangabe ist jedoch oft nicht möglich, so kann je nach Einzelfallabwägung „Verdacht auf“ der Diagnose vorangestellt werden. Selbst wenn dies nicht ausdrücklich erwähnt wird, ist jede makroskopische Diagnose immer nur eine Verdachtsdiagnose!

Beispiel: Welche Diagnose kann bei einem im Durchmesser 1 cm großen, grau-weißen Herd in der Leber eines Schweins gestellt werden?

Solche Herde können histologisch Fibroblasten mit Kollagen (Fibrose), neutrophile Granulozyten mit oder ohne Kapselbildung (eitrig oder abszedierende Entzündung), Adipozytenansammlungen (Lipidose), eine Akkumulation von Makrophagen und Lymphozyten (granulomatöse Entzündung), eine monomorphe Infiltration von lymphoiden Tumorzellen (malignes Lymphom) oder eine Parasitenstruktur (Bandwurmfinne) darstellen. In den Klammern findet sich die jeweilige essenzielle Komponente der Diagnose.

Da beim Schwein derartige Veränderungen oft Residuen einer Nematodenlarvenwanderung sind, wäre die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu stellende pathologisch-anatomische Diagnose: herdförmige, mittelgradige, chronische, fibrosierende Hepatitis. Alle übrigen Möglichkeiten stellen morphologische Differenzialdiagnosen dar. Eine definitive Diagnosesicherung ist nur histologisch möglich.

1.5.3 Ätiologische Diagnose

Während sich die pathologisch-anatomische Diagnose auf die morphologischen Befunde, wie Charakter und Ausmaß der Entzündung oder den zellulären Ursprung eines Tumors, stützt, wird bei der **ätiologischen Diagnose** auch die Ursache mehr oder weniger genau benannt. Dies wird in Formulierungen wie bakteriell, viral, parasitär (z. B. bakterielle Enteritis) oder falls möglich, in einer präziseren Beschreibung deutlich wie mykobakteriell bzw. tuberkulös.

1.5.4 Morphologische und ätiologische Differenzialdiagnosen

Während ein Befund unabhängig vom Untersucher inhaltlich stets gleich ausfallen sollte, kann eine Diagnose bei identischen Befunden zwischen verschiedenen Betrachtern durchaus abweichen, wobei insbesondere auch Kenntnisstand und Erfahrung einfließen. Um dieser möglichen Variabilität Rechnung zu tragen, ist es wichtig, alternative Interpretationen durch geeignete zusätzliche Untersuchungen frühzeitig zu berücksichtigen. In Abwägung der möglichen Folgen einer Fehldiagnose sollten daher bereits früh relevante **morphologische und ätiologische Differenzialdiagnosen** in Betracht gezogen werden.

1.5.5 Name der Krankheit

Mit „**Name der Krankheit**“ sind in der Regel historisch begründete Bezeichnungen für ein bestimmtes Krankheitsbild gemeint. So wird eine durch ein bestimmtes Morbillivirus verursachte Erkrankung beim Hund als „Staupe“ und eine bei der Katze durch ein bestimmtes Coronavirus verursachte Entzündung als „feline infektiöse Peritonitis“ (FIP) bezeichnet.

Im Folgenden findet sich eine stichwortartige Gegenüberstellung der am häufigsten verwendeten Fachtermini im Zusammenhang mit der Diagnosestellung am Beispiel der Paratuberkulose des Rindes (Abb. 1.12, Abb. 1.13, Abb. 1.14):

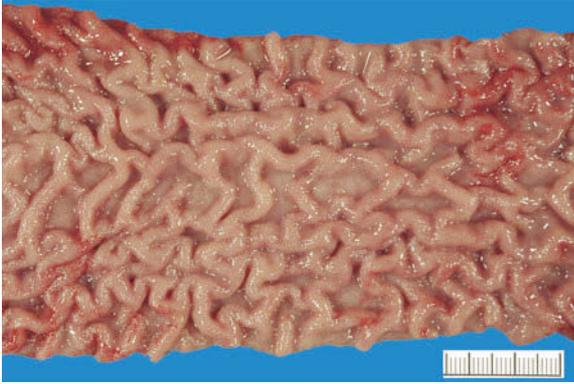


Abb. 1.12 Makroskopischer Befund bei der Paratuberkulose des Rindes: Die Schleimhaut des Dünndarms ist hirnwindungsartig verdickt und dezent gerötet. Maßstab = 5 cm.

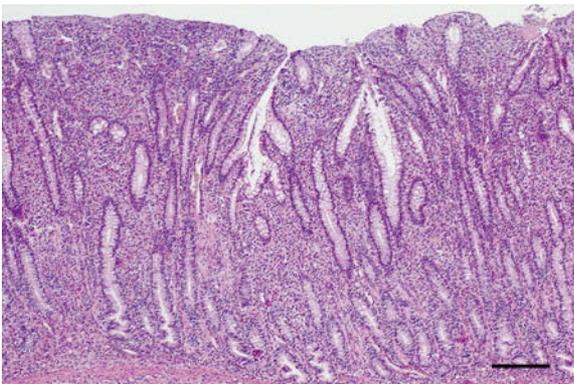


Abb. 1.13 Histopathologischer Befund bei der Paratuberkulose des Rindes. Die Dünndarmzotten sind durch eine hochgradige, diffuse Infiltration des Schleimhautstromas mit Makrophagen weit auseinandergedrängt und die Schleimhaut ist insgesamt stark verdickt. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Balken = 400 µm.

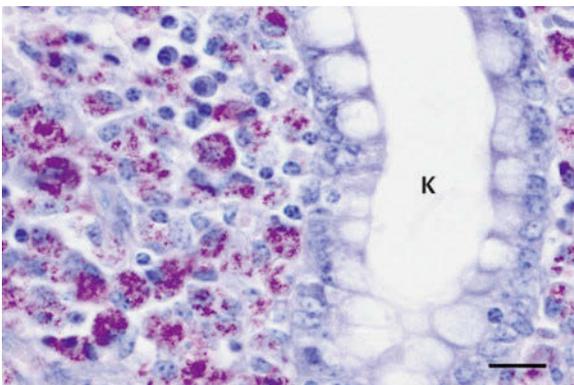


Abb. 1.14 Ziehl-Neelsen-Färbung (rot) zum Nachweis von säurefesten Stäbchen (Mycobakterien) im Zytoplasma von Makrophagen neben einer Schleimhautkrypte (K) im Dünndarm eines Rindes mit Paratuberkulose. Balken = 60 µm.

- **makroskopischer Befund:** hochgradige, diffuse, hirnwindungsartige Verdickung der Dünndarmschleimhaut mit stärkerer Beteiligung der aboralen Darmabschnitte (Abb. 1.12)
- **makroskopische Diagnose:** hochgradige, chronische, diffuse, granulomatöse Enteritis
- **makroskopische Differenzialdiagnosen:** infiltratives Adenokarzinom, intestinales Lymphom
- **histopathologischer Befund:** hochgradige Verdickung der Darmzotten mit diffuser Infiltration von Epitheloidzellen, mehrkernigen Riesenzellen und einer geringgradigen Infiltration mit Lymphozyten in der Lamina propria der Tunica mucosa und Submucosa (Abb. 1.13)
- **histopathologische (morphologische) Diagnose:** hochgradige, chronische, diffuse, granulomatöse Enteritis
- **Ätiologie:** *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (Abb. 1.14)
- **ätiologische Diagnose:** mykobakterielle Enteritis
- **ätiologische Differenzialdiagnose:** mykotische oder parasitäre Enteritis
- **Pathogenese:** bakterielle Infektion im Jungtieralter mit chronischer Erregervermehrung in den Makrophagen, dadurch induzierte Vermehrung der Makrophagen und Verbreiterung der Zotten mit Erschwerung der Transportwege für Nahrungsbestandteile und nachfolgender Malabsorption und Kachexie
- **Name der Krankheit:** Paratuberkulose (oder John'sche Krankheit)

FAZIT



„Vor die klinische Maßnahme haben die Götter die Diagnose gesetzt“ oder „Warum hat die Katze kein Lymphom“?

Eine klare Trennung zwischen Befunderhebung, Diagnosestellung, Interpretation sowie die eindeutige Verwendung der Fachbegriffe sind für eine Vermeidung von Missverständnissen und Kunstfehlern essenziell!

Beispiel: Die Infektion einer Katze mit dem feline Leukämievirus (FeLV) kann 1. zur erfolgreichen Viruselimination durch das Immunsystem, 2. zu FeLV-assoziierten Erkrankungen oder 3. zur Entstehung von Tumoren (z. B. malignes Lymphom, Leukose) führen. Umgangssprachlich wird jedoch auch allein die FeLV-Infektion als Leukose bezeichnet, was Missverständnisse und unangemessene Maßnahmen zur Folge haben kann. Der Begriff „Leukose“ bedeutet eigentlich eine neoplastische Entartung weißer Blutzellen, also eine Tumorbildung. Wenn eine Katze mit einer FeLV-Infektion aufgrund der Diagnose „Leukose“ eingeschläfert wird, ohne dass eine Tumorbildung vorliegt, handelt es sich um eine folgenschwere Fehlinterpretation.

2 Genetisch bedingte Erkrankungen

Wolfgang Baumgärtner, Peter Wohlsein

2.1 Allgemeine Anmerkungen

Die rasanten Entwicklungen und der Erkenntnisgewinn über die molekularen Grundlagen der Krankheitsentstehung der letzten Jahre haben zu einer starken Zunahme der Zahl bekannter genetischer Erkrankungen und zu einer Renaissance ihrer Bedeutung auch bei Tieren geführt. Diesen unter dem Überbegriff „endogene Krankheitsursachen“ in einem Teil der älteren Literatur subsumierten Veränderungen stehen exogene, durch belebte Noxen sowie ernährungs- und umweltbedingte Krankheitsprozesse gegenüber. Als Ergebnis des wissenschaftlichen Fortschritts wurde das Erbgut von verschiedenen Haustierspezies in den letzten Jahren vollständig sequenziert. Für viele Merkmale, z. B. Fellfarbe, Haarwachstum oder Körpergröße, kennt man heute die molekulargenetische Steuerung. Während sich früher die Genetik mit einzelnen Genen beschäftigte, ist es nun möglich, alle Gene und zukünftig wohl auch deren Interaktion noch detaillierter zu analysieren. Diese Vorgehensweise ist mit dem Begriff Genomforschung („genomics“) belegt.

Der Wissenschaftsfortschritt im Bereich der Genanalysen erbrachte auch die Erkenntnis, dass hereditäre Faktoren bei der Krankheitsmanifestation eine weitaus wichtigere Rolle spielen als allgemein angenommen wurde. Beim Menschen schätzt man, dass diese bei ca. 70% der Patienten der im Laufe des Lebens auftretenden Erkrankungen eine bislang noch nicht näher bestimmte Rolle spielen. Allerdings sind unter diesen nicht nur die klassischen Erbkrankheiten zu verstehen, sondern auch Veränderungen, deren Entwicklung durch das Zusammenwirken von Genen und Umweltfaktoren beeinflusst wird. Zu ihnen gehören beim Menschen unter anderem Neoplasien und kardiovaskuläre Erkrankungen. Letztendlich beruht die Krankheitsentwicklung in diesen und anderen Fällen häufig auf einer komplexen Wechselbeziehung zwischen individueller genetischer Ausstattung (Erbgut) und Umwelteinflüssen. Beachten Sie hierzu auch die Kapitel Methoden in der Pathologie (S.16) mit Tab. 1.1 sowie Disposition (S.36). Obwohl bisher noch keine detaillierten Forschungsergebnisse vorliegen, ist davon auszugehen, dass dies in gleichem Maße für die Tiermedizin gilt. Insgesamt wird angenommen, dass die tatsächlich bekannten Erbkrankheiten nur „die Spitze des Eisbergs“ darstellen. So wird zumindest beim Menschen vermutet, dass 50% der spontanen Frühaborte auf Gendefekte zurückzuführen sind.

2.1.1 Erbkrankheiten

Nicht jede angeborene Erkrankung ist genetisch bedingt und nicht jede genetische Krankheit ist angeboren. Unter genetisch bedingten Erkrankungen sind nur diejenigen zu verstehen, die sich aufgrund von Genveränderungen entwickeln. Hingegen handelt es sich bei angeborenen Erkrankungen um jegliche Form von Veränderungen, die sich beim Neugeborenen infolge von intrauterin oder während der Geburt einwirkenden Prozessen postnatal manifestieren. Hierzu gehören Infektionen oder Schädigungen der Frucht unterschiedlicher Genese, z. B. durch toxische Einflüsse, Sauerstoffmangel, Hyperthermie, Mangelernährung, Medikamente etc. Sie können mit einer veränderten Entwicklung des Gesamtorganismus oder einzelner Organe einhergehen. Im Gegensatz dazu liegt bei genetisch bedingten Erkrankungen ein unmittelbarer Defekt im Erbgut vor. Als **Erbkrankheiten** werden daher Leiden bezeichnet, die auf einem Defekt, auch als **Mutation** bezeichnet, im Erbgut beruhen. Dieser kann an die nächste Generation weitergegeben werden. Das Erbgut findet sich vorwiegend im Zellkern und zum geringen Teil in den Mitochondrien.

Karyotyp

Unter Karyotyp versteht man die Gesamtheit und Ausbildung aller zytologisch erkennbaren nukleären Chromosomeneigenschaften eines Individuums. Der Karyotyp wird bestimmt, indem Chromosomen in der Metaphase der Mitose mittels Spezialfärbung (z. B. Giesma-Bandenfärbung) dargestellt und paarweise zu einem Karyogramm angeordnet werden. Die Chromosomen werden unterteilt in Autosomen und die 2 geschlechtsspezifischen Gonosomen (X, Y). Als Genotyp wird die exakte genetische Ausstattung eines Individuums, die es im Zellkern trägt, bezeichnet.

Menschen und Tiere besitzen teilweise stark voneinander abweichende Karyotypen. Nach internationaler Übereinkunft gibt der Karyotyp die Gesamtanzahl der Chromosomen an. Menschen haben normalerweise 46 Chromosomen in 23 Paaren. Die Chromosomenpaare 1–22 sind **Autosomen**, beim 23. Chromosomenpaar handelt es sich um die Geschlechtschromosomen oder **Gonosomen** (XY beim männlichen und XX beim weiblichen Tier).

Genomaufbau

Unter Berücksichtigung des Genomaufbaus mit seinem speziestypischen Chromosomensatz, seinen Chromosomen, Chromosomenarmen und Genen können Mutationen jeden Bereich innerhalb der genomischen Elemente betreffen. Mutationen können spontan oder unter Einwirkung von mutagenen Agenzien, z. B. chemischen Stoffen, physi-

kalischen und biologischen Faktoren (z. B. Toxine, Viren), auftreten. Sie können sich entweder in Keim- oder Körperzellen (somatische Mutationen) ereignen, und wenn sie nicht zum Tod der Zelle führen, auf nachfolgende Generationen von Zellen oder Individuen übertragen werden. Wenn Mutationen in allen Körperzellen vorliegen, wurden sie entweder von einem Elternteil geerbt oder sind in der Keimzelle bzw. in der befruchteten Zygote neu entstanden. Erbdefekte in somatischen Zellen, die im Laufe des Lebens entstehen, spielen bei der Tumorigenese (Tumorentstehung) und bei manchen kongenitalen Missbildungen eine essenzielle Rolle. Diese werden allerdings nur an Tochterzellen und nicht an Individuen nachfolgender Generationen weitergegeben. Nur Mutationen, die in Keimbahnzellen vorliegen, werden an die Individuen nachfolgender Generationen weitergegeben. Bei Mutationen ist weiterhin zu unterscheiden, ob Gonosomen oder Autosomen betroffen sind.

2.1.2 Mosaizismus

Von Mosaizismus spricht man, wenn ein Individuum genetisch verschiedene Zellen besitzt. Es handelt sich um Zellen mit unterschiedlichen Karyotypen und/oder Genotypen, die von der gleichen Zygote abstammen. Ursächlich kommen Mutationen, Mitosestörungen und auch genetisches „imprinting“, also regional unterschiedliche Inaktivierungen von maternalen oder paternalen Genen infrage.

Unterschiedliche Karyotypen können dadurch entstehen, dass es im Laufe der Embryonalentwicklung durch Störungen bei der Zellteilung, meist als Folge einer Non-Disjunction, zu Änderungen im Chromosomensatz in verschiedenen Zellen in demselben Individuum kommt. Mosaizismus findet sich häufig im Zusammenhang mit Veränderungen bei den Gonosomen. Ein typisches Beispiel bei Tieren sind schildpattfarbene Katzen, deren orangefarbene und schwarze Fellfarbenverteilung durch regional zufällig verteiltes „imprinting“ der farbrelevanten Gene entsteht. Selbst eineiige Zwillingkatzen zeigen daher völlig unterschiedliche Farbverteilungen, nicht jedoch geklonte Katzen, bei denen das „imprinting“ erhalten bleibt.

2.1.3 Chimäre

Der Begriff Mosaizismus muss von dem der Chimäre abgegrenzt werden, bei der Zellen aus mehreren individuell befruchteten Eizellen oder somatischen Stammzellen in einem Individuum vereinigt sind (z. B. nach Organ- und Zelltransplantation, heterologe Gentherapie). Ein Beispiel für natürlich vorkommende Chimären in der Tiermedizin sind die beim Rind im Zusammenhang mit einer zweigeschlechtlichen Zwillingsfruchtbarkeit auftretenden unfruchtbaren, maskulinisierten weiblichen Zwillinge. Dabei finden sich nach Austausch von Blutzellen über das kommunizierende Blutsystem in der Plazenta männliche Knochenmarkstammzellen und möglicherweise Keimbahnzellen lebenslang auch im weiblichen Zwilling. Bei diesen **Zwicken** oder **Freemartins** handelt es sich demnach um einen Knochenmarks- bzw. Keimbahnzellchimärismus (XX- und XY-Zellen, XX/XY-Konstellation). Die weiblichen

Stammzellen im männlichen Zwilling bleiben offenbar folgenlos. Dagegen führt die Einwirkung von aus dem männlichen Organismus stammenden Hormonen und Stammzellen zu einer Entwicklungshemmung der Müller'schen Gänge bei den weiblichen und später unfruchtbaren Zwillingen. Weiterhin kommt es zu einer Maskulinisierung mit hyperplastischer Klitoris und Verkürzung der Vagina. Die Gonaden zeigen eine hodenähnliche Differenzierung.

2.2 Mutationen

Mutationen sind bleibende Veränderungen im Erbgut, die auf die nächste Generation weitergegeben werden können. Unter Generation sind dabei entweder Individuen oder nachfolgende Zellpopulationen zu verstehen, je nachdem ob Keimzellen oder Körperzellen betroffen sind. Abhängig von der betroffenen genetischen Struktur können folgende Mutationsformen unterschieden werden:

- Genommutationen
- Chromosomenmutationen
- Genmutationen

Genom- und Chromosomenmutationen können zusammen auch als zytogenetische Veränderungen bezeichnet werden, da sie durch mikroskopische Techniken nachweisbar sind.

2.2.1 Genommutationen

Bei Genommutationen findet sich eine von der Norm abweichende Anzahl von Chromosomen. Diese zu chromosomal bedingten Krankheiten führenden Abweichungen werden durch lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen (Aberrationen) des normalen Chromosomensatzes ausgelöst. Entsprechende Veränderungen ereignen sich zumindest beim Menschen besonders häufig während der Keimzellbildung und können zu Spontanaborten führen. Chromosomenaberrationen führen zu Störungen der Entwicklung und Funktion von Geweben und Organen. Sie lassen sich einteilen in:

- numerische Aberration
- Mikroaneuploidien

Numerische Aberrationen

Als numerische Aberrationen werden Genommutationen bezeichnet, die mit einer Abweichung der Chromosomenzahl von der Norm einhergehen. Dafür werden die in Tab. 2.1 genannten Begriffe verwendet.

Autosomale Aberrationen führen zu schweren und zumeist mit dem Überleben nicht vereinbaren Defekten. Aberrationen bei den Geschlechtschromosomen gehen nicht oder nur mit einer geringen Beeinträchtigung der Lebensfähigkeit einher. Abweichungen von der Norm der Chromosomenzahl bestehen bei den Haustieren, z. B. beim bovinen letalen Trisomie-Brachygnathie-Syndrom (Chromosom 18) und der Chromosom-23-Trisomie des Rindes, die mit Nanosomie (Zwergwuchs) einhergeht.

Tab. 2.1 Häufig verwendete Begriffe zur Charakterisierung physiologischer und pathologischer Befunde des Chromosomensatzes oder der Chromosomenzahl.

Begriff	Definition
Haploidie	Einfacher Chromosomensatz, typischerweise in reifen Keimzellen vorkommend.
Diploidie	Doppelter Chromosomensatz, typischerweise in somatischen Zellen normaler Individuen vorkommend.
Euploidie	Bezeichnung für einen physiologischen vollständigen Chromosomensatz.
Aneuploidie	Genommutation, bei der einzelne Chromosomen zusätzlich zum üblichen Chromosomensatz vorhanden sind oder fehlen. Diese Veränderung geht mit einer Abweichung von der paarigen Anordnung der homologen Chromosomen einher und ist häufig bedingt durch eine Non-Disjunction von einzelnen Chromosomenpaaren bei der Meiose.
Polyploidie	Mehrfacher Chromosomensatz, z. B. Triploidie = 3-facher Chromosomensatz.
Polysomie	Mehrfaches Vorkommen eines Chromosoms in einem ansonsten normalen Chromosomensatz, z. B. Trisomie = 3-faches Vorhandensein eines Chromosoms. Bis auf wenige Ausnahmen kommt es zum Abort oder frühen postnatalen Tod.
Monosomie	Fehlen eines einzelnen Chromosoms. Monosomie wird zu den Hypoploidien gerechnet und führt häufig zum embryonalen Fruchttod.

WISSENSWERTES Die Trisomie 21, auch als Down-Syndrom bezeichnet, ist die häufigste numerische Autosomenaberration beim Menschen. Sie beruht auf einer 3-fachen Kopienzahl des Chromosoms 21. Die Folgen sind mentale Retardierung und Dysmorphien (z. B. Mikrozephalie, schräge Augenstellung, Herzfehler etc.). Diese Form einer chromosomalen Erbkrankheit wird bei Tieren nicht beobachtet.

Auf dem betroffenen Chromosom findet sich auch der Genlokus 21q21–22, der für die korrekte Kodierung des Amyloid-Vorläuferproteins („amyloid precursor protein“) verantwortlich ist. Als Folge einer Überproduktion dieses Proteins kommt es zur Amyloidablagerung (β -Amyloid-Peptid) im Gehirn und zur Degeneration von Neuronen. Daher zeigen praktisch alle Patienten, die älter als 40 Jahre sind, neuropathologische Veränderungen, die charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit des Menschen sind. Die Häufigkeit der Trisomie 21 pro Geburt nimmt mit zunehmendem Alter der Mutter zu und liegt bei unter 20-jährigen bei 1:1550 und bei über 45-jährigen Frauen bei 1:25 pro Lebendgeburt.

Gonosomenaberrationen stellen numerische Veränderungen der Geschlechtschromosomen dar, die sich in der Zygote oder auch in nur einzelnen Zellen entwickeln können. Die folgende Zellgeneration weist dann häufig 3 Gonosomen bzw. nur 1 Geschlechtschromosom sowie nicht veränderte Zellen mit normalem Chromosomensatz im Sinne eines Mosaizismus auf.

Die Mehrzahl dieser Erkrankungen manifestiert sich erst bei der Geschlechtsreife. Hierzu gehören die gonosomale Monosomie (X, Hypogonadismus mit weiblichem Phänotyp, Ullrich-Turner-Syndrom bei Mensch und Schwein) und gonosomale Trisomien (XXY, 2 oder mehr X- und 1 oder mehrere Y-Chromosomen, männlicher Hypogonadismus, Klinefelter-Syndrom bei Menschen und zahlreichen Tierarten).

Eine weitere Besonderheit mit Gonosomenaberrationen wird bei den nur selten auftretenden **Schildpatt-farbenen Katern** beobachtet, die entweder als Tricolor (weiß, schwarz, orange) oder Bicolor (schwarz, orange) in Erscheinung treten. Beim Auftreten entsprechender Phänotypen ist zu bedenken, dass der Genotyp für die Fellfarbe orange bei der Katze dominant X-chromosomal gekoppelt ist und somit über das Gen für schwarz dominiert. Dies bedeutet, dass normale Kater, da sie nur ein X-Chromosom tragen, nur schwarz oder orange sein können. Die parallele Entstehung beider Farben im männlichen Geschlecht setzt jedoch voraus, dass 2 verschiedene X-Chromosomen vorliegen. So findet man bei Schildpatt-farbenen Katern entweder ein Klinefelter-Syndrom (XXY in allen Zellen), einen echten XX/XY-Chimärismus oder einen Pseudohermaphroditismus (XX mit männlichem Phänotyp), nur ganz selten einen XY-Genotyp mit Instabilität des Farballs. Schildpattkater sind demnach mit Ausnahme der sehr seltenen echten Chimären und der instabilen Farballen zu meist unfruchtbar. Dies ist Folge einer Hodenhypoplasie mit Keimdrüsenepithelzelldegeneration und Aspermie.

Mikroaneuploidien

Das Mikroaneuploidie-Syndrom (syn. Mikrodeletions-Syndrom) beruht auf partiellen Aneuploidien. Es handelt sich um eine partielle Abweichung vom diploiden Chromosomensatz infolge genetischer Mikrodeletionen, die mit Fehlbildungen, Tumoren und mentaler Retardierung einhergehen. Häufig sind hintereinander geschaltete Gene betroffen. Es wird daher auch vom Syndrom der überlappenden Gene („contiguous-gene-syndrome“) gesprochen. Durch entsprechende Gendefekte kommt es beim Menschen zu verschiedenen charakteristischen Krankheitsbildern, zu denen das Retinoblastom (embryonaler Netzhauttumor) und das DiGeorge-Syndrom (geistige Retardierung und Thymusaplasie) zählen.

2.2.2 Chromosomenmutationen

Chromosomenmutationen gehen mit lichtmikroskopisch sichtbaren, strukturellen Defekten eines oder mehrerer Chromosomen einher, während die Gesamtanzahl der Chromosomen unverändert bleibt. Ein verstärktes Auftreten kann nach Einwirkung von Mutagenen beobachtet werden. Dabei können einzelne Chromosomensegmente verloren gehen (Deletion), verdoppelt (Duplikation), vermehrt (Multiplikation) oder ihre Lage im Chromosom (Inversion) bzw. im Chromosomensatz verändert werden (Translokation). Beim Menschen führen entsprechende Veränderungen zum Katzenschrei- und „De-Grouchy-Syndrom“. Bei den Haustieren ist die Robertson'sche Trans-

lokation t(1,25) beim Rind, die mit Fertilitätsstörungen einhergeht und die Tobiano-Scheckung beim Pferd als Folge einer Inversion auf Chromosom 3 beschrieben.

2.2.3 Genmutationen

Die Mehrzahl der Mutationen, die mit hereditären Erkrankungen assoziiert sind und die nach den Mendel'schen Regeln vererbt werden, stellen submikroskopische Genmutationen dar. Sie gehen mit einem Proteinverlust, der Bildung eines abnormalen Proteins oder einer Veränderung der gebildeten Proteinmenge einher. Auf molekularer Ebene können dabei verschiedene DNS-Veränderungen beobachtet werden. Zu ihnen gehören Punktmutationen wie Transitionen (Austausch einer Purin- bzw. Pyrimidinbase durch eine andere Purin- bzw. Pyrimidinbase) und Transversionen (Austausch einer Purin- gegen eine Pyrimidinbase oder umgekehrt), Insertionen (zusätzlicher Einbau) sowie Deletionen und „triplet-repeat“-Mutationen. Dabei können Mutationen innerhalb der kodierenden oder nicht kodierenden Region liegen. Diese können mit einem teilweisen oder vollständigen Verlust eines Gens oder einer veränderten Basenabfolge einhergehen.

Deletionen und Insertionen können zu einer Verschiebung des Leserahmens führen und werden als Frameshift-Mutationen bezeichnet. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei Genmutationen um Punktmutationen. Dabei wird eine Base durch eine andere (falsche) Base ausgetauscht, sodass es zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz kommen kann. Andererseits kann durch die Mutation ein Stop-Codon (TAA, TGA, TAG) entstehen, das zu einer frühzeitigen Unterbrechung der Translation und zur Entstehung eines verkürzten und häufig funktionsbeeinträchtigten Proteins führt. Normalerweise werden Transkripte mit vorzeitigen Stop-Codons gezielt von der Zelle abgebaut, sodass in diesen Fällen auch das eigentlich erwartete, verkürzte Protein nicht oder nur in Spuren gebildet wird. Schließlich können auch Mutationen in weiteren, nicht kodierenden Regionen, zu denen auch die 3'-nicht-translatierte Region (3'-UTR) gehört, über eine Veränderung der m-RNS-Stabilität oder Translationseffizienz eine funktionelle Auswirkung auf die Proteinexpression haben.

Eine einzelne Genmutation kann sich auf unterschiedliche Merkmale auswirken (Pleiotropismus). Andererseits können sich Mutationen von verschiedenen Genloci phänotypisch gleich präsentieren. Man spricht dann von genetischer Heterogenität.

2.3 Einteilung von Erbkrankheiten in Abhängigkeit vom Erbgang

Die Einteilung der Erbkrankheiten kann unter Berücksichtigung der hierarchischen Genomstrukturen erfolgen oder unter Einbeziehung des Erbgangs. Hierzu gehören:

- Einzelgen-Defekte, die einem Vererbungsmodus nach den Mendel'schen Regeln unterliegen
- multifaktoriell verursachte Erkrankungen
- monogene Defekte, die nicht den Mendel'schen Regeln folgen

2.3.1 Einzelgen-Defekte mit Mendel'schem Vererbungsmodus

Die Vererbung von monogenen Merkmalen wurde durch Gregor Mendel beschrieben. Für die Unterscheidung in dominant und rezessiv vererbte Krankheiten ist entscheidend, ob bereits die Mutation eines Allels zu einer klinisch erkennbaren Beeinträchtigung führt oder ob beide Kopien des betroffenen Gens mutiert sein müssen, bevor es zur Ausprägung des Merkmals kommt. Von Heterozygotie spricht man, wenn ein Individuum 2 unterschiedliche Allele auf einem Chromosomenpaar aufweist. Die phänotypische Manifestation hängt allerdings von der Penetranz und Expressivität einer Genmutation ab. Diese werden durch zusätzliche Faktoren beeinflusst, zu denen allelische Variationen und Defekte in anderen Genen (**Modulatorgene**) und Umweltfaktoren zählen. So bedeutet reduzierte Penetranz, dass eine Mutation möglicherweise überhaupt nicht klinisch auffällig wird. Im Einzelfall können Merkmalsträger bei reduzierter Penetranz ohne Symptome sein. Die Penetranz wird häufig in Prozentsätzen angegeben. So bedeutet eine 50%ige Penetranz, dass der Gendefekt bei der Hälfte der betroffenen Individuen phänotypisch in Erscheinung tritt.

Variable Expressivität bedeutet, dass Erkrankungen zwischen Individuen mit identischem Gendefekt klinisch unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Funktionell können Mutationen mit einem Verlust, einer Reduktion oder einem Anstieg der Funktion eines betroffenen Gens einhergehen. Bei monogen vererbten Merkmalen kann sich die Mutation auf einem Autosom oder Gonosom befinden. Folglich kann bei den monogenen Erbkrankheiten ein autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver, X-chromosomal-dominanter und X-chromosomal-rezessiver Erbgang unterschieden werden. Für Y-chromosomale Erbgänge ist bis heute kein Beispiel bei Haustieren bekannt. Beim deutlich selteneren, intermediären (kodominanten, semidominanten) Erbgang sind die Veränderungen in beiden Allelen etwa gleich stark ausgeprägt.

Mechanistisch und pathogenetisch spielen Defekte von Enzymen und nicht enzymatischen Proteinen, Rezeptoren und Transportsystemen eine wichtige Rolle. Zu ihnen gehören auch individuelle Medikamentenüberempfindlichkeits- und -unverträglichkeitsreaktionen. Pathogenetisch können Manifestationen Folge einer direkten Genmutation des betroffenen Proteins sein oder sich als Folge einer metabolisch bedingten Interaktion mit einem mutierten Substrat entwickeln. Bei der Mehrzahl der mit Enzymdefekten einhergehenden Erkrankungen, beispielsweise den lysosomalen Speicherkrankheiten, kommt es wegen einer verminderten Enzymsynthese zur Substratablagerung in der Zelle mit nachfolgenden Funktionsstörungen. Es gibt jedoch auch Erkrankungen, die sich in einem Versagen der Inaktivierung von gewebeschädigenden Substanzen entwickeln. So können von der α_1 -Antitrypsin-Defizienz betroffene Menschen die von neutrophilen Granulozyten gebildete Elastase in der Lunge nicht inaktivieren. Die unkontrollierte Aktivität dieses Enzyms führt zu einer Zerstörung des Elastins in den Lungenalveolen und zur Entwicklung eines Lungenemphysems.

Unter Einbeziehung der zugrunde liegenden biochemischen, molekularen und funktionellen Mechanismen lassen sich Einzelgen-Defekte in 4 Kategorien unterteilen, die mit Mutationen von unterschiedlichen Proteinen einhergehen:

- Strukturproteine
- Rezeptorproteine
- Enzyme
- verschiedene Proteinklassen, z. B. Proteine des Zellzyklus und Signalmoleküle

Mutation von Strukturproteinen Zu den Genmutationen bei Strukturproteinen gehören das Marfan-Syndrom (Defekt im Fibrillin-1-Gen) und das Ehlers-Danlos-Syndrom (verschiedene Defekte der Kollagenfasersynthese oder -vernetzung). Beide Erkrankungen gehen mit Veränderungen im extrazellulären Matrixanteil des Bindegewebes einher.

Mutation von Rezeptorproteinen Bei Erkrankungen, die zu Defekten von Rezeptorproteinen führen, kommt es zu einer Störung bei der Aufnahme von Substanzen, stoffwechselbedingten Alterationen oder zu Substanzakkumulationen mit pathologischen Veränderungen. Dazu gehört beim Menschen die familiäre Hypercholesterinämie, die mit Atherosklerose und Herzinfarkt einhergeht. Ursächlich liegt eine Mutation des Gens vor, das für den Rezeptor der „low-density“-Lipoproteine (LDL) kodiert. Als Folge der Rezeptoranomalie kommt es zum Cholesterolanstieg im Blut und zur Atherosklerose.

Mutation von Enzymen Zu den Erkrankungen, die mit Enzymdefekten einhergehen, gehören die lysosomalen Speicherkrankheiten. Lysosomen stellen die Verdauungszentrale der Zelle dar. Bei Mutationen von Proteinen oder Enzymen, die für den Abbau von Substraten in den Lysosomen verantwortlich sind, kommt es zu einer Akkumulation von nicht degradierten Substanzen in diesen Organellen. Fehlerhafte Abläufe in den Zellorganellen führen zu pathologischen Prozessen in der Zelle und im Gesamtorganismus.

Mutation verschiedener Proteinklassen

Regulationsproteine des Zellzyklus Erkrankungen, die mit einem Defekt von Regulationsproteinen des Zellzyklus einhergehen, spielen insbesondere bei der Tumorigenese eine wichtige Rolle. Der Zellzyklus wird durch Protoonkogene und Tumorsuppressorgene kontrolliert. Obwohl die Mehrzahl der tumorinduzierenden Mutationen bei somatischen Zellen beobachtet und somit nicht über die Keimzellen weitergegeben wird, kommt es vereinzelt zur Tumorentwicklung durch vererbte Gendefekte in den Keimzellen. Diese Disposition zur Tumorigenese wird teils autosomal-dominant, teils autosomal-rezessiv vererbt. Dazu gehören beim Menschen verschiedene familiär gehäuft auftretende Neoplasien, z. B. die verschiedenen Formen der Neurofibromatose, das Retinoblastom (Netzhauttumor) und das Li-Fraumeni-Syndrom.

Die **Neurofibromatose** Typ 1, früher als von Recklinghausen-Krankheit bezeichnet, wird autosomal-dominant vererbt und ist unter anderem durch multiple Tumoren der Nervenscheiden (Neurofibrome) beim Menschen gekennzeichnet.

Das **Retinoblastom** des Kindes stellt sich bei 40% der Erkrankten als hereditäre Erkrankung dar. Ursächlich liegt bei der familiären Form eine Mutation des Retinoblastom-Tumorsuppressorgens in allen Zellen vor, die autosomal-rezessiv vererbt werden, ohne dass es zur Tumorentstehung kommt. Erst bei angeborener Defekt-Homozygotie oder Spontanmutation des 2., zunächst intakten Allels kommt es zur Tumorentstehung. Dabei disponieren Mutationen des Retinoblastom-Tumorsuppressorgens auch für andere Tumoren, z. B. Osteosarkome.

Beim **Li-Fraumeni-Syndrom** kommt es dagegen bereits durch eine heterozygote Keimzellmutation des Tumorsuppressorgens *Tp53* zur Tumorentstehung. Da das funktionelle p53-Protein aus einem Homotetramer besteht, führt bereits das nur zu etwa 50% vorhandene, funktionsdefekte Protein über eine Heterotetramerisierung mit dem Wildtyp-Protein zu einem vollständigen Funktionsausfall. Auch andere Formen der p53-Funktionsstörungen, die eine erhöhte Stabilität der defekten Proteinvariante im heterozygoten Zustand oder eine forcierte Mutation des Wildtyp-Allels („loss of heterozygosity“, LOH) enthalten, werden beobachtet. Betroffene Individuen haben ein 25-mal erhöhtes Risiko, einen Tumor bis zum Alter von 50 Jahren zu entwickeln. Dabei entstehen unterschiedliche Neoplasien einschließlich multipler endokriner Tumoren, Karzinome verschiedener Histogenese, Sarkome, Gehirntumoren und Leukämien. Interessanterweise finden sich homozygote *Tp53*-Mutationen bei zahlreichen Tumoren unabhängig davon, ob das Li-Fraumeni-Syndrom vorliegt oder nicht.

Signalmoleküle Defekte von Signalmolekülen einschließlich ihrer zellulären Rezeptoren sowie weiterer Komponenten von Signaltransduktionskaskaden spielen bei der Tumorentstehung und bei vielen erblichen Entwicklungsstörungen eine Rolle. So führt der Verlust des Signalmoleküls Ectodysplasin, das vom *EDA*-Gen auf dem X-Chromosom kodiert wird, z. B. zur sog. anhidrotischen ektodermalen Dysplasie bei Menschen, Hunden und Rindern. Eine Mutation in einem Gen aus der „forkhead box transcription factor family“ (*FOX*; *FOXI3*) spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei einer gestörten ektodermalen Entwicklung (ektodermalen Dysplasie) bei Nackthunden.

Monogen autosomal-dominant vererbte Krankheiten

Für die klinische Manifestation dieser Erbkrankheiten genügt ein abnormes Gen auf einem Autosom, d. h. bereits heterozygote Individuen erkranken. Beim Auftreten entsprechend vererbter Krankheitsbilder ist ein Elternteil Merkmalsträger und die Hälfte der Nachkommen erkrankt. Dies gilt allerdings nur für Defekte, die relativ selten in der Population vorkommen. Bei häufiger nachweisbaren Veränderungen wie der polyzystischen Nierenerkrankung der Perserkatze gibt es oft homozygot betroffene Tiere. Diese werden zu 100% Nachkommen mit diesem Gendefekt haben. In die große Gruppe der autosomal-dominant vererbten Erkrankungen gehören die polyzystische Nierenerkrankung der Katze, die Polysaccharid-Speicherkrankheit des Pferdes sowie zahlreiche andere Erkrankungen (Tab. 2.2).

Tab. 2.2 Darstellung von ausgewählten Gendefekten, die nach den Mendel'schen Regeln monogen autosomal oder X-chromosomal-rezessiv vererbt werden.

Erbgang	Name der Erkrankung	Gendefekt/Bedeutung des Genprodukts	betroffene Spezies	Pathogenese/pathologische Veränderungen
Erkrankungen des Bindegewebes bzw. der extrazellulären Matrix				
autosomal-dominant	Marfan-Syndrom	Fibrillin-1-Gen/Hauptbestandteil der Mikrofibrillen der extrazellulären Matrix, bildet das Grundgerüst für die elastischen Fasern	Mensch, Rind	Erkrankung des Bindegewebes mit Manifestation im Skelett- und Herz-Kreislauf-System sowie in den Augen/Gelenkinstabilitäten, Linsenluxationen, Gefäß- und Myokardalterationen bis hin zu tödlich verlaufender Aortenruptur
	Ehlers-Danlos-Syndrom	sehr unterschiedlich, „procollagen I N-proteinase“ (Rind)/regelrechte Schnittstelle für Prokollagen-Typ-I und -II	zahlreiche Spezies wie Mensch, Rind, Schaf, Pferd, Hund und Katze	Defekte in der Synthese oder Vernetzung von Kollagenfasern/xtrem nachgiebige und fragile Haut, hohe Verletzungsgefahr und schlechte Wundheilung
Erkrankungen des Immunsystems				
autosomal-rezessiv	bovine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (BLAD)	Mutation des β_2 -Integrin-(CD18)-Gens (Guanin anstelle von Adenin in der Position 383), mit Aminosäureaustausch von Aspartat zu Glyzin im Codon 128, D 128C/Genprodukt ist wichtig für die Extravasation von neutrophilen Granulozyten aus den Blutgefäßen in das Bindegewebe zur lokalen Immunabwehr	Rind	Störung der Emigration von Leukozyten/wegen des Rezeptordefekts können Zellen nicht aus der Blutbahn in das Gewebe übertreten (Störung der Transmigration)/betroffene Individuen zeigen eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen mit häufig letalem Ausgang im 1. Lebensjahr mit Leukozytose, Bronchopneumonien und Entzündungen unterschiedlicher Organe und Gewebe nach Infektionen mit opportunistischen Bakterien
	kanine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (CLAD)	β_2 -Integrindefekt/siehe BLAD	Hund (z. B. Irish Setter)	Störung der Transmigration von Leukozyten/angeborene Immunschwäche, opportunistische Infektionen
	Chediak-Higashi-Syndrom	„lysosomal trafficking regulator“ Gen (LYST)/vesikuläres Transportprotein, das die Fusion der lysosomalen Membran kontrolliert	Aleuten-Nerz (Variante mit bläulicher Fellfarbe), Katzen, Hereford-Rinder, Schwertwale	abnormale sekretorische, große funktionsgestörte Lysosomen in Granulozyten, Makrophagen und Melanozyten/abgeschwächte Pigmentierung (Pseudoalbinismus, partieller Albinismus), Augenveränderungen (verminderte Pigmentierung des Tapetum lucidum) und erhöhte Infektanfälligkeit
	„severe combined immunodeficiency“ (SCID)	Mutation des „recombinase-activating gene“ 1 and 2 (RAG 1 und 2) und des „deoxyribonucleic acid-dependent protein kin“ (DNS-PK) Gens/wichtig für die somatische Variabilität der T- und B-Zell-Rezeptoren	Mensch, Pferd, Hund, verschiedene Mäusestämme	fehlende antigenspezifische Immunantwort aufgrund einer Störung der B- und T-Lymphozytenreifung/die equine angeborene SCID tritt besonders bei Araberfohlen auf/betroffene Tiere erkranken und sterben in den ersten Lebensmonaten an opportunistischen Infektionen, z. B. mit Adenoviren
	<i>Escherichia-(E.)coli</i> -Resistenz	α -1,2-Fucosyltransferase-1-Rezeptor (FUT-1) für <i>E. coli</i>	Schwein	enteropathogene <i>E. coli</i> -Spezies können sich nicht mehr an Erythrozyten anheften/Tiere sind resistent gegen Infektionen und Durchfallerkrankungen