

Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

Institut für Veterinärpathologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich

Zusammenfassung

Autoimmunkrankheiten sind in der Hundezucht von erheblicher bzw. zunehmender Bedeutung. Speziell Hunderassen mit relativ schmaler Zuchtbasis und damit verbundener limitierter genetischer Diversität sind dafür prädisponiert. Durch verantwortungsvolle Züchtung unter Ausschluss von Tieren mit besonderer Prädisposition wird versucht, die Verbreitung von Autoimmunkrankheiten bei Rassehunden unter Kontrolle zu halten. Es werden zur Zeit bereits einzelne DNA-Tests angeboten, welche es ermöglichen, Genträger zu identifizieren. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird die besondere Prädisposition des Nova Scotia Duck Tolling Retrievers für den Systemischen Lupus Erythematosus (SLE) und die Immunbedingte Rheumatische Krankheit (IMRD), die Steroid-Responsive Meningitis Arteritis (SRMA) und die Juvenile Addison's Disease (JADD) beschrieben. Zuvor wird die Pathogenese von Autoimmunkrankheiten dargestellt bzw. rekapituliert.

Schlüsselwörter: Autoimmunkrankheiten, Hundezucht, erbliche Prädisposition, Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Autoimmune diseases in dogs and their impact for breeding programs with special reference of the Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Autoimmune diseases are of considerable importance in dog breeding. An increased risk of diseases with genetic predisposition is present especially in breeds with a limited genetic diversity. Strict breeding regulations and a high degree of self responsibility of the breeders are essential to prevent these diseases. There are only a few DNA tests available for detecting carriers of genes predisposing for autoimmune diseases. In this review, we describe the special situation in the Nova Scotia Duck Tolling Retriever, who has a special predisposition for Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and for Immune-mediated Rheumatoid Disease (IMRD), as well as for Steroid-Responsive Meningitis Arteritis (SRMA) and Juvenile Addison's Disease (JADD). In addition a short overview on the pathogenesis of autoimmune disease is presented.

Key words: Canine autoimmune disease, dog breeding, genetic predisposition, Nova Scotia Duck Tolling Retriever

<https://doi.org/10.17236/sat00186>

Eingereicht: 30.10.2018
Angenommen: 31.10.2018

Autoimmunkrankheiten

Autoimmunkrankheiten stellen eine Untergruppe der immunbedingten Krankheiten dar. Sie basieren auf einer Immunreaktion gegen Selbstantigen und lösen somit immunpathologische Reaktionen aus. Beispiele in der Human- und Veterinärmedizin sind zahlreich, Rheumatoide Arthritis ist vielleicht die bedeutendste dieser Krankheiten in diesem Kontext. Autoimmunkrankheiten kommen relativ häufig vor. Schätzungsweise 5% aller Menschen und Haustiere sind davon betroffen²⁰.

Autoimmunität kann prinzipiell als Störung der Immuntoleranz definiert werden. Die Pathogenese von Autoimmunreaktionen ist vereinfacht in Abbildung 1 dargestellt. Immuntoleranz verhindert normalerweise immunologische Abwehrmechanismen gegen Selbstantigene. Auf zellulärer Ebene sind es autoreaktive B- und T-Zellen, welche sich der Negativselektion im Thymus, und später auch in der Peripherie, entzogen haben. Wahrscheinlich ist der zweite Weg, die periphere Toleranz, für die Entstehung bzw. Verhinderung einer Autoimmunität von grösserer Bedeutung als die zentrale²⁰. Normalerweise werden autoreaktive Lymphozyten durch regulatorische Immunzellen gezielt supprimiert. Es sind v.a. Antigen-spezifische Rezeptoren, welche

Diese Arbeit ist mit grossem Dank Herrn Prof. Dr. Rico Thun für seine jahrelange engagierte Tätigkeit als Chefredaktor des Schweizer Archivs für Tierheilkunde gewidmet.

Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

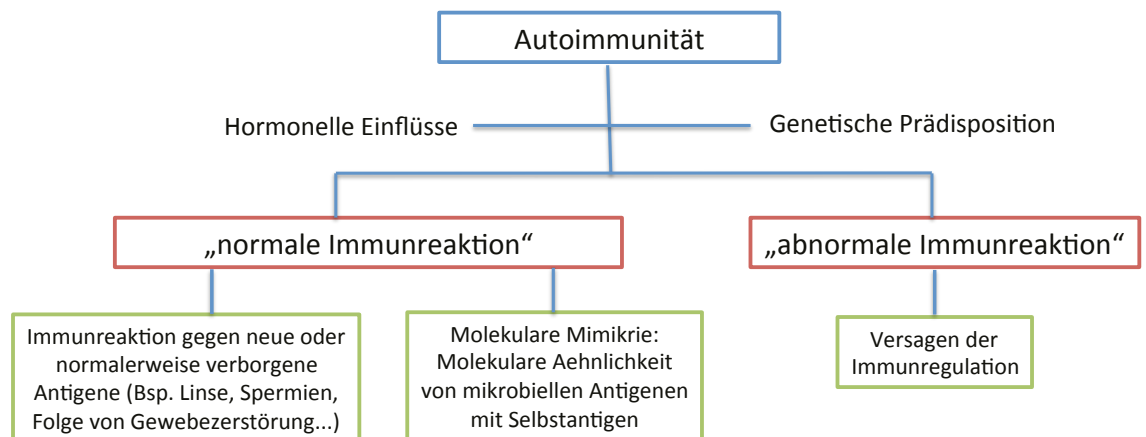


Abb. 1: Schema der Pathogenese von Autoimmunreak/onen (vereinfacht nach Tizard⁹)

nicht selten mit Selbstantigenen kreuzreagieren und so zur Entstehung von Autoimmunkrankheiten beitragen. Bei zahlreichen Autoimmunkrankheiten sind aber auch humorale Faktoren, Antikörper, nachweisbar und sehr wahrscheinlich für die Pathogenese von Bedeutung. Bei zahlreichen dieser Krankheit lagern sich denn auch Antigen-Antikörper-Komplexe z.B. in Gefäßwänden und in den Nierenglomerula ab (Abb.2).

Autoimmunkrankheit werden oft in polysystemische und lokalisierte Formen unterteilt. Zur ersten Gruppe zählt man z.B. den „Systemischen Lupus Erythematosus“ (SLE) und die Rheumatoide Arthritis. Zu den lokalisierten Formen gehören organspezifische Krankheiten wie z.B. die Hashimoto's Thyroiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Addison's Disease, Pemphigus vulgaris, immunbedingte hämolytische Anämie, Multiple Sklerose und viele mehr (Tab.1). Die Liste der immunbedingten Krankheiten wird zunehmend grösser. Oft ist die

Manifestation und damit auch die exakte Diagnosestellung schwierig und auch die Abgrenzung gegenüber andern immunbedingten Krankheiten komplex. Dies sind wohl auch die Gründe, dass in der neueren Literatur oft die Bezeichnung „immunbedingte Krankheit“ (immune-mediated disease) anstelle von „Autoimmunkrankheit“ verwendet wird. Überdies ist die Abgrenzung der einzelnen Krankheitsbilder oft schwierig, weil sich die Symptome oft überlappen.

Genetische Faktoren spielen bei der Pathogenese von Autoimmunität eine wesentliche Rolle. Es sind v.a. MHC-Moleküle (major histocompatibility antigen), welche in der Regulation von Effektor-Lymphozyten eine wesentliche Rolle spielen. Genetik und molekulare Pathogenese gerade bei SLE des Menschen sind aber sehr komplex⁷. Das Zusammenspiel von Immunzellen und die Rolle von Infektionen und Entzündungen in der Entstehung von immunbedingter Thrombozytopenie wurde in einer kürzlich erschienen Übersichtsarbeit anschaulich beschrieben¹⁸. Das familiäre oder rassespezifische Auftreten von immunbedingten Krankheiten beim Hund weist darauf hin, dass auch hier genetische Faktoren, vermutlich auch MHC-Moleküle, beteiligt sind. Im Falle von immunbedingter Addison's Disease wurde eine Assoziation mit DLA Klasse II nachgewiesen¹¹. Ausserdem sind auch hormonelle Einflüsse von Bedeutung. Weibliche Individuen sind im Allgemeinen häufiger von Autoimmunkrankheiten betroffen als männlich. Überdies kann eine Kastration von Tieren einen Einfluss auf das Auftreten von Autoimmunkrankheiten haben¹⁷.

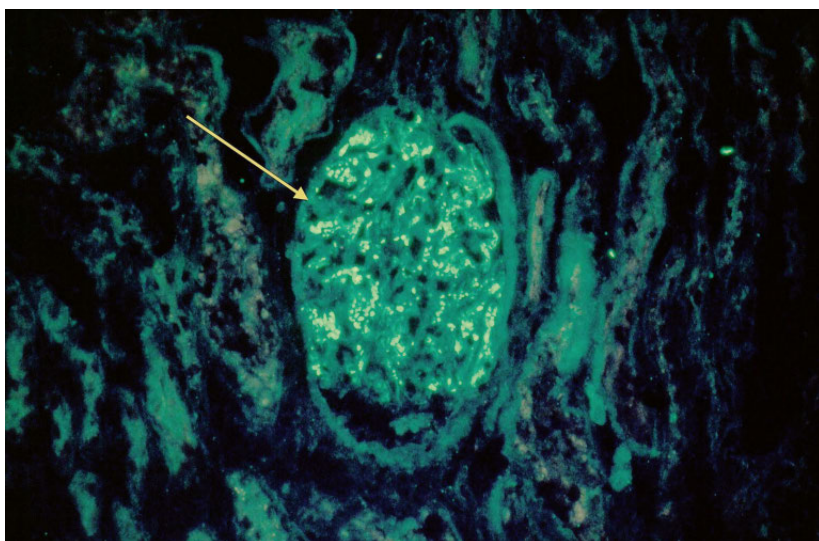


Abb. 2: Immunkomplex-Ablagerungen (gelb) in einem Nierenglomerulum (Pfeil) eines Hundes (indirekte Immunfluoreszenz mit anti-IgG-FITC). (Bildnachweis IVPZ)

Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Der Nova Scotia Duck Tolling Retriever (NSDTR) ist eine der 6 Retrierrassen, welche in der Schweiz in zunehmendem Masse vertreten und beliebt ist.

Tabelle 1: Beispiele polysystemischer und organ-spezifischer Autoimmunkrankheiten beim Hund (mod. nach Wilbe²³ und Tizard²⁰)

- Systemischer Lupus Erythematosus (SLE)
- SLE-related rheumatoid disease (ANA-positive)
- Sjörgen's Syndrom (Auge, Speicheldrüsen, Tränen-drüsen)
- Gelenkskrankheiten:
 - Polyarthrit (erosive/nicht-erosive)
- Hautkrankheiten:
 - Pemphigus vulgaris/foiaceus/erythematosus
 - Bullöses Pemphigoid
 - Immunglobulin A-Dermatitis
 - Alopecia areata (Haarfollikel)
- Endokrine Krankheiten:
 - Autoimmuner Diabetes mellitus
 - Thyroiditis (Hashimoto)
 - Addison (Hypoadrenokortizismus)
- Neurologische Krankheiten:
 - Nekrotisierende Meningoenzephalitis
 - Steroid Responsive Meningitis Arteritis (SRMA)
 - Canine Polyneuritis
- Augenkrankheiten:
 - Uveodermatologisches Syndrom (Vogt-Koyanagi-Harada Syndrom)
 - Keratokonjunktivitis sicca
 - Chronische Keratitis superficialis
- Blutkrankheiten
 - Immunbedingte Haemolytische Anaemie
 - Immunbedingte Thrombozytopenie
 - Immunbedingte Suppression der Haematopoiesis
- Muskelkrankheiten
 - Polymyositis
 - Dermatomyositis
 - Myastenia gravis
 - Cardiomyopathie
- Leberkrankheiten:
 - Chronisch aktive Hepatitis
- Nierenkrankheiten:
 - Glomerulonephritis (anti-Basalmembran, -glomeruläre Epithelzellen...)
 - Tubulonephritis (anti-Basalmembran, -tubuläre Epithelzellen)

Die Rasse stammt ursprünglich aus Kanada (Nova Scotia). Sie sind v.a. in Skandinavien, v.a. in Schweden sehr populär. In der Schweiz sind zur Zeit beim Retrieverclub Schweiz (RCS) deren 25 Züchter und über 30 Zuchtrüden eingetragen.

„Toller“ sind kontaktfreudige und gelehrige Hunde mit grosser Ausdauer. Wie der Name sagt, werden Toller vornehmlich zu Entenjagd eingesetzt. Ihr Fuchs-ähnliches Äusseres ist offenbar geeignet um Enten zu irritieren. Als Retriever apportieren sie das geschossene Wild alsdann aus dem Wasser.

Nova Scotia Duck Tolling Retriever (NSDTR) zeigen Prädispositionen für verschiedene immun-bedingte Krankheiten, speziell Autoimmunkrankheiten.

Von besonderer Bedeutung sind:

- Immune-mediated Rheumatic Disease (IMRD)
- Systemischer Lupus Erythematosus (SLE)

- Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis (SMRA)
- Juvenile Addison's Disease (JADD)

IMRD und SRMA werden gelegentlich auch als SLE-assoziierte Krankheiten (SLE-related disease complex) zusammengefasst^{21,22,23}.

Immune-Mediated Rheumatic Disease

Immune-bedingte Polyarthritiden beim Hund sind bei verschiedenen Hunderassen, so auch bei Retrievern bekannt^{14,15}.

Beim NSDTR kommt die IMRD meist bei Hunden mittleren Alters vor. Sie manifestiert sich als nicht erosive Polyarthrit. In einer schwedischen Studie war unter 400 Tollern eine Inzidenz von mindestens 2% erhoben worden^{22,5}. Die Symptome sind Steifheit, v.a. nach der Ruhe, Gelenks- und Muskelschmerzen, manchmal weitere Symptome wie Fieber und Hautausschläge⁸. Im Serum der betr. Toller-Hunde sind mit indirekter Immunfluoreszenz in ca. 50% bis 70% antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisbar. Dies sind Autoantikörper, welche beim Mensch und Tier typischerweise bei SLE vorkommen. Sie sind ansonsten nicht typisch für erosive Rheumatoide Arthritis oder für nicht-erosive Polyarthrit bei andern Hunderassen. Toller mit IMRD haben ausserdem oft erhöhte CRP-Werte (C-reactives Protein), dies im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis beim Menschen⁴.

IMRD Patienten werden langfristig mit Corticosteroiden und Schmerzmitteln behandelt werden. Die kostspieligen Biologica (z.B. TNF-alpha Blocker), wie sie in der Human-Rheumatologie mit Erfolg eingesetzt werden, sind für Hunde bisher nicht verfügbar.



Abb. 3: Nova Scotia Duck Tolling Retriever. (Bildnachweis A. Mühlethaler)

Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

Autoimmunkrankheiten
und deren Bedeutung
in der Hundezucht am
Beispiel des Nova Scotia
Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

Systemischer Lupus Erythematosus

Systemischer Lupus Erythematosus ist eine komplexe systemische Autoimmunkrankheit, welche ausser bei Mensch und Hund auch bei Pferden, Katzen und Primaten beschrieben ist. Der Name stammt vom „Schmetterlingserythem“, einer charakteristischen Hautrötung im Gesicht von menschlichen SLE Patienten. Die klinische Diagnose basiert auf dem Vorhandensein von Lupus Erythematosus (LE) Zellen im Blut und/oder von antinukleären Antikörpern (ANA). Lupus Erythematosus Zellen sind Neutrophile Granulozyten, welche Kernmaterial von apoptotischen Zellen phagozytieren (evt. Abb.5). Antinukleäre Antikörper sind Autoantikörper

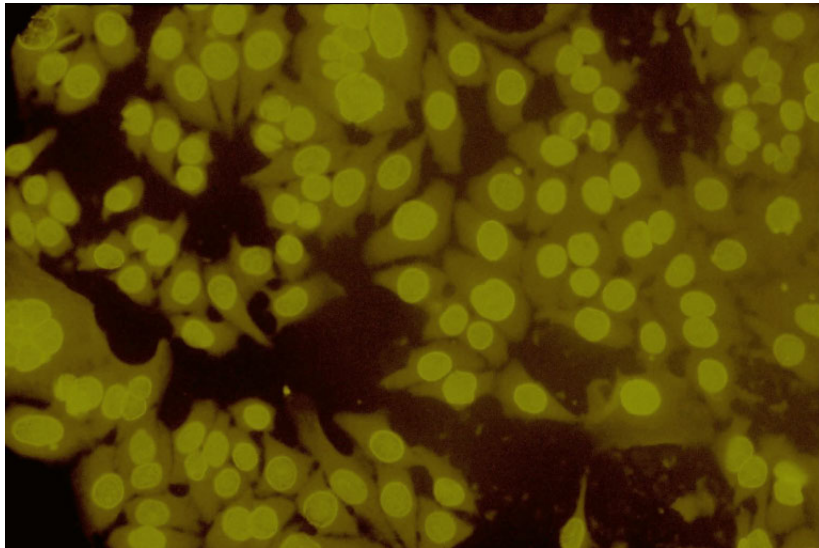


Abb. 4: Positiver Test auf antinukleäre Antikörper (ANA-Test), mit Blutserum eines Hundes, getestet auf einer Zellkultur (homogenes Reaktionsmuster, indir. Immunfluoreszenztest). (Bildnachweis IVPZ)

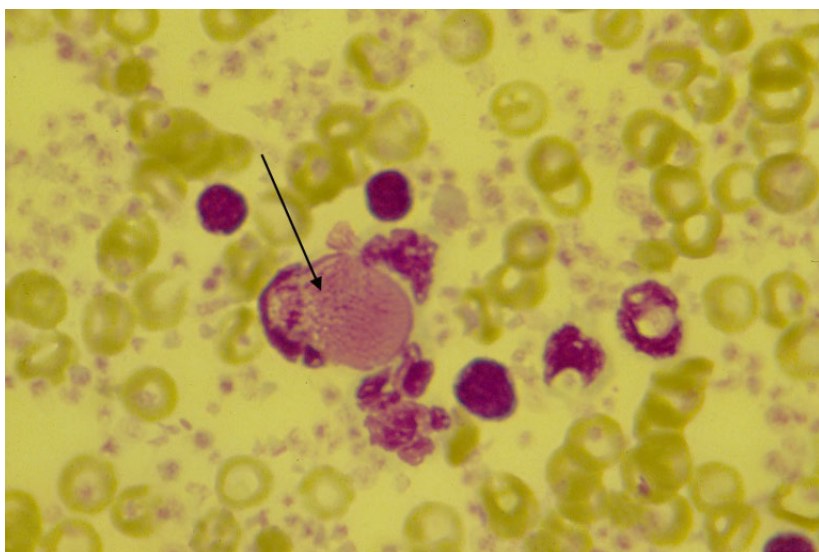


Abb. 5: Lupus Erythematosus-Zelle (Pfeil) aus dem Knochenmark eines Hundes (Phagozyten mit apoptotischem Kernmaterial). (Bildnachweis IVPZ)

gegen Kernmaterial, welche sich in einem indirekten Immunfluoreszenztest oder mit ELISA nachweisen lassen³ (Abb.4). Aufgrund des Fluoreszenzmusters wird zwischen homogenen und gesprenkelten (speckled) ANA Mustern unterschieden. Homogene ANA Muster korrelieren mit hohen Titern von doppelsträngiger DNA und anti-Nucleosomen Antikörpern, gesprenkelte Muster hingegen mit anti Ribonucleoprotein Antikörpern³. Dermatitis, Polyarthritits und Glomerulonephritis sind häufige Manifestationen des SLE, aber auch Hämolytische Anämie und/oder Thrombozytopenie können Teil des Krankheitsbildes sein. Beim kutanen LE sind typischerweise Antikörper entlang der Basalmembran der Epidermis zu sehen. Der Discoide LE ist eine „milde“-Variante der Krankheit, beim Hund meist im Bereich der Schnauze lokalisiert. Hierbei sind LE Test und ANA Test in der Regel negativ.

Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis

Steroid responsive Meningitis-Arteritis, auch steril-eitrige Meningitis-Arteritis oder Aseptische Meningitis bezeichnet, äussert sich in rezidierenden Nackenschmerzen, Steifheit und Fieber. Später können Paresen und Ataxien dazukommen. Die Diagnose wird aufgrund einer Pleozytose im Liquor cerebrospinalis unter Ausschluss einer infektiösen Ursache gestellt. SRMA tritt beim NSDTR meist im jugendlichen Alter, zwischen 4 und 19 Monaten, auf, die Inzidenz wurde in einer Studie aus dem Jahre 2008 aus Norwegen, welche 362 Hunde der Rasse NSDTR umfasste, mit 2,5% erhoben¹. Dabei wurde eine klare erbliche (familiäre) Prädisposition festgestellt. In einer neueren Arbeit wurde die Pathogenese der SRMA und im Besonderen die Rolle von T-Helferzellen (Th17), von Interleukin 17 sowie von CD40 Liganden auf den aktivierten T Helferzellen beschrieben⁶. Die Krankheit kommt auch bei anderen Rassen vor, so u.a. bei Berner Sennenhunden, Beagles, Boxern und Weimaranern. Wie der Name „Steroid-responsive Meningitis Arteritis“ verrät, stellt sich in den meisten Fällen nach Behandlung mit Kortikosteroiden eine rasche Besserung, meist innert einer Woche, ein. Allerdings sind mehrmalige Rückfälle und vereinzelt auch Todesfälle beschrieben.

Juvenile Addison's Disease

Addison's Disease (AD) beruht auf einer Unterfunktion der Nebennierenrinde (Hypoadrenokortizismus) und kommt bei Hunden aller Rassen ab einem Alter von ca. 4 Jahren vor. Symptome umfassen u.a. Apathie, Inappetenz, Erbrechen und Durchfall. Die Diagnose wird mit dem ACTH Stimulationstest gesichert. Autoanti-

körper gegen Cytochrome P450 side chain, wie sie bei Menschen mit AD vorkommen, sind auch beim Hund kürzlich beschrieben worden². In einer epidemiologischen Untersuchung aus dem Jahre 2016 aus Schweden an über 500'000 Hunden wurden 534 Tiere (0.106%) mit primärer AD eruiert, etwas mehr Hündinnen (64%) als Rüden. NSDTR waren dabei mit 2,27% leicht überrepräsentiert⁹.

Beim NSDTR ist eine erbliche Form von AD bekannt, welche schon Welpen im Alter ab 8 Wochen betreffen kann. Im Durchschnitt sind betroffene Tiere 5 Monate alt. Die Erbllichkeit dieser „juvenilen AD“ (JADD) ist seit ca. 10 Jahren bekannt¹¹. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Auch bei JADD des NSDTR wurde eine Assoziation der Krankheit mit einem DLA II Haplotypen nachgewiesen¹². Das „Veterinary Genetics Laboratory“ der University of California, Davis bietet einen kommerziellen DNA Test für JADD an. (<https://www.vgl.ucdavis.edu/services/dog.php#NSDTR>).

Diskussion und Schlussfolgerungen

Autoimmunkrankheiten haben eine zunehmende Bedeutung in der Veterinärmedizin und in der Hundezucht. Warum die Inzidenz zunehmend ist, mag wie in der Humanmedizin u.a. mit veränderten Lebensbedingungen zusammenhängen. Es gibt Hinweise, dass andere Faktoren, z.B. das Mikrobiom (Mikroflora im Darm und auf der Haut) wesentlichen Einfluss auf die Entstehung von immunbedingten Erkrankungen und Allergien haben können¹⁹. Diese Mikrobioten haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der lymphoiden Organe und damit des Immunsystems. Zumindest bei Mäusen wurde nachgewiesen, dass die Differenzierung der Th17 Lymphozyten in der Darmwand wesentlich von der intestinalen Flora abhängt²³. Speziell die sog. segmentierten filamentösen Bakterien haben einen entscheidenden Einfluss auf die Maturation des intestinalen Immunsystems, im Besonderen auf die Th17 Zellen, welche bei zahlreichen immunbedingten Krankheiten wie z.B. auch rheumatoide Arthritis eine entscheidende Rolle spielen¹³.

Auch Viren können die Entstehung von Autoimmunität beeinflussen. Bei Mäusen ist z.B. seit langem experimen-

tel ein Zusammenhang von Reovirusinfektionen und der Entstehung von Diabetes mellitus bekannt¹⁰. Auch Retroviren können bei Mäusen Autoantikörper induzieren. Die Assoziation von Virusinfektionen mit natürlich auftretenden Autoimmunerkrankungen bei Mensch und Tier wird breit diskutiert, konnte jedoch bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden¹⁶.

Andererseits sind genetische Faktoren in der Entstehung von Autoimmunkrankheiten unbestritten. Speziell Gene welche für MHC Moleküle codieren, spielen eine wichtige Rolle. MHC Polymorphismen, speziell MHC Klasse II, ist bei zahlreichen Hunderassen als Folge der Linienzucht eingeschränkt und kann deshalb eine Prädisposition für Autoimmunkrankheiten zur Folge haben. Beim NSDTR²¹ wurde eine Assoziation von Hunden mit ANA-positiver IMRD und bestimmten DLA II (DLA=Dog Leucocyte Antigen) -Haplotypen nachgewiesen. Es ist davon auszugehen, dass die beschriebenen Autoimmunkrankheiten im Wesentlichen auf genetischer Veranlagung basieren. IMRD und SRMA sind daher auch schon seit mehreren Jahren als Zuchtschlussgründe im Zuchtreglement des Retriever Club Schweiz definiert. Da zur Zeit noch kein Gentest verfügbar ist, basiert diese Zucht-Restriktion auf dem Auftreten bzw. der Diagnose der betr. Krankheiten und damit auf der Selbstverantwortung der Züchter.

Rasse-spezifische immunbedingte Krankheiten kommen bei zahlreichen Hunderassen vor. Beim NSDTR sind die beschriebenen Autoimmunkrankheiten vergleichsweise gut erforscht und können somit auch als Modelle für immunbedingte Krankheiten bei andern Hunderassen und beim Menschen dienen.

Dass auch Hormone einen Einfluss auf Immunfunktionen haben, ist seit langem bekannt. Dass auch Autoimmunkrankheiten davon betroffen sein können, geht aus einer neueren epidemiologischen Studie hervor¹⁷. Darin wird aufgezeigt, dass die Inzidenz von Autoimmunerkrankung bei kastrierten Hündinnen signifikant höher ist als bei unkastrierten. Dies betrifft z.B. das Auftreten von SLE, von immunbedingter Thrombozytopenie (ITP), von Autoimmun-hämolytischer Anämie (AIHA). Bei Rüden war dieser Zusammenhang weniger stark ausgeprägt, aber bei einigen der Immunbedingten Krankheit wie z.B. AIHA und der ITP ebenfalls vorhanden.

Autoimmunkrankheiten und deren Bedeutung in der Hundezucht am Beispiel des Nova Scotia Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

Autoimmunkrankheiten
und deren Bedeutung
in der Hundezucht am
Beispiel des Nova Scotia
Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger

Les maladies auto-immunes et leur importance dans l'élevage de chiens, illustrées par le Retriever de la Nouvelle-Écosse

Les maladies auto-immunes ont une signification de plus en plus importante et croissante dans l'élevage de chiens. Les races spéciales avec une base d'élevage étroite et une diversité génétique associée limitée sont prédisposées. Un élevage responsable, visant à exclure des animaux particulièrement prédisposés, permet de contrôler la recrudescence des maladies auto-immunes chez les chiens de race. Actuellement, des tests ADN individuels sont proposés, permettant d'identifier les porteurs de gènes. Cette revue systématique décrit la prédisposition particulière du Retriever de la Nouvelle-Écosse pour le lupus érythémateux disséminé et le rhumatisme à médiation immunitaire, la méningite-artérite sensible aux stéroïdes et le syndrome juvénile d'Addison. Mais avant cela, la pathogenèse des maladies auto-immunes est présentée resp. récapitulée.

Mots-clés: maladies auto-immunes, élevage de chiens, prédisposition héréditaire, Retriever de la Nouvelle-Écosse

Le malattie autoimmuni e il loro impatto nell'allevamento di cani, in particolare dei Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Le malattie autoimmuni nell'allevamento dei cani sono di notevole e crescente importanza. Certe razze di cani con una base riproduttiva ristretta e una limitata diversità genetica sono particolarmente predisposte. Tramite un allevamento responsabile si punta ad un controllo della diffusione di malattie autoimmuni nei cani di razza, escludendo gli animali con una particolare predisposizione. Attualmente sono disponibili test del DNA che permettono di identificare i portatori dei geni. In questa recensione si descrive la particolare predisposizione dei Nova Scotia Duck Tolling Retriever per il Lupus eritematoso sistemico (LES), le malattie reumatiche immuno-mediate (IMRD), la meningite arterite sensibile agli steroidi (SRMA) e la malattia giovanile di Addison (JADD). Innanzitutto verrà presentata e descritta la patogenesi delle malattie autoimmuni.

Parole chiave: Malattie autoimmuni, allevamento di cani, predisposizione ereditaria, Nova Scotia Duck Tolling Retriever

Literatur

- Anfinsen KP, Berendt M, Liste FJ, Haagenen TR, Indrebo A, Lingaas F, Stigen O, Alban L: A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the Norwegian population of Nova Scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Can J Vet Res.* 2008; 72(4):350-355.
- Boag AM, Christie MR, McLaughlin KA, Syme HM, Graham P, Catchpole B: A longitudinal study of autoantibodies against cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme in dogs (*Canis lupus familiaris*) affected with hypoadrenocorticism (Addison's disease). *Vet Immunol Immunopathol.* 2018; 202:41-45.
- Bremer HD, Lattwein E, Renneker S, Lilliehöök I, Rönnelid J, Hansson-Hamlin H: Identification of specific antinuclear antibodies in dogs using a line immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay. *Vet Immunol Immunopathol.* 2015; 168(3-4):233-241.
- Bremer HD, Hillström A, Kånåhols M, Hagman R, Hansson-Hamlin H: Serum C-reactive protein concentrations in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers with immune-mediated rheumatic disease. *Acta Vet Scand* (2017) 59:21.
- Bremer HD, Vilson Å, Bonnett BN, Hansson-Hamlin H: Disease patterns and incidence of immune-mediated disease in insured Swedish Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Vet Rec.* 2015; 117(3):74.
- Freundt-Revilla J, Maiolini A, Carlson R, Beyerbach M, Rentmeister K, Flegel T, Fischer A, Tipold A: Th17-skewed immune response and cluster of differentiation 40 ligand expression in canine steroid-responsive meningitis-arteritis, a large animal model for neutrophilic meningitis. *J Neuroinflammation.* 2017; 23;14(1):20.
- Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB: The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene.* 2018; 20;668:59-72.
- Hansson-Hamlin H, Lilliehöök I: A possible systemic rheumatic disorder in the Nova Scotia duck tolling retriever. *Acta Vet Scand.* 2009; 30;51:16.
- Hanson JM, Tengvall K, Bonnett BN, Hedhammar Å: Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency – An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(1):76-84.
- Hayashi T, Morimoto M, Iwata H, Onodera T: Interferon-gamma plays a role in pancreatic islet-cell destruction of reovirus type 2-induced diabetes-like syndrome in DBA/1 suckling mice. *Int J Exp Pathol.* 1998; 79(5):313-20.
- Hughes AM, Jokinen P, Bannasch DL, Lohi H, Oberbauer AM: Association of a dog leukocyte antigen class II haplotype with hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers. *Tissue Antigens.* 2010; 75(6):684-90.
- Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, Bannasch DL: Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2007; 123(3):407-12.
- Ivanov II, Littman DR: Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(3):209-12.
- Johnson KC, Mackin A: Canine Immune-Mediated Polyarthritis. PART 1: PATHOPHYSIOLOGY. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48:12-17.

- ¹⁵ Johnson KC, Mackin A: Canine Immune-Mediated Polyarthritits. PART 2: DIAGNOSIS AND TREATMENT. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48:71–82.
- ¹⁶ Shamriz O1, Shoenfeld Y: Infections: a double-edge sword in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):365-372.
- ¹⁷ Sundburg CR, Belanger JM, Bannasch DL, Famula TR and Anita M. Oberbauer AM. Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study. 2016: *Veterinary Research* 12:278-288
- ¹⁸ Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG: Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018; 30;9:880.
- ¹⁹ Tizard IR, Jones SW: The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2018; 48(2):307-322.
- ²⁰ Tizard IR: *Veterinary Immunology: An introduction*. 2017: 10th Ed. Elsevier
- ²¹ Wilbe M, Andersson G: MHC class II is an important genetic risk factor for canine systemic lupus erythematosus (SLE)-related disease: implications for reproductive success. *Reprod. Domest. Anim*. 2012; 47 Suppl 1:27-30
- ²² Wilbe M, Jokinen P, Truve K, Seppala EH, Karlsson EK, Biagi T, Hughes A, Bannasch D, Andersson G, Hansson-Hamlin H, Lohi, H, Lindblad-Toh, K. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet*. 2010;42(3):250–4.
- ²³ Wilbe M: Discovery of a Novel Pathway for an SLE-related Disease Complex in the anine Breed Nova Scotia Duck Tolling Retriever. 2013: Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala 2013
- ²⁴ Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, Littman DR, Benoist C, Mathis D: Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 2010; 25;32(6):815-27.

Korrespondenz

Felix Ehrensperger
 Prof. em. Dr. med. vet.
 Hertensteinstrasse 11
 CH-5408 Ennetbaden
 +4144 856 07 66
 E-Mail: f.ehrensperger@bluewin.ch

Autoimmunkrankheiten
 und deren Bedeutung
 in der Hundezucht am
 Beispiel des Nova Scotia
 Duck Tolling Retriever

F. Ehrensperger