

# Untersuchungen zur Serumcobalaminkonzentration bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik

P. H. Kook<sup>1</sup>, S. Lutz<sup>1</sup>, A. C. Sewell<sup>2</sup>, B. Bigler<sup>3</sup>, C. E. Reusch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Kleintiermedizin, Universität Zürich, <sup>2</sup>Departement für Pädiatrie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Deutschland, <sup>3</sup>Labor Laupeneck, Bern

## Zusammenfassung

Diese retrospektive Studie untersucht die Krankengeschichten von 261 mit gastrointestinalen Symptomen vorgestellten Katzen, deren Cobalaminstatus bestimmt wurde. Zusätzlich wurde anhand 22 gesunder adulter Katzen mit nicht nachweisbarer Methylmalonsäure im Harn ein Cobalaminreferenzbereich (305–1967 ng/L) erstellt. Insgesamt wiesen 41.4% der 261 kranken Katzen eine Hypocobalaminämie auf. Nicht messbar tiefe Werte (Gruppe A: < 150 ng/L) hatten 69 von 261 (26.4%) Katzen, bei 39 (15%) lag der Cobalaminwert zwischen 150–304 ng/L (Gruppe B) und 153 (58.6%) Katzen waren normocobalaminämisch (Gruppe C). Während der häufigste Vorstellungsgrund bei hypocobalaminämischen Katzen chronischer Durchfall war, wurden normocobalaminämische Katzen am häufigsten mit Erbrechen oder Anorexie vorgestellt. Lediglich für die Kombination aus Erbrechen und Durchfall konnte ein leichtgradig erhöhtes Risiko für eine Hypocobalaminämie nachgewiesen werden (OR = 2.879, 95% KI 1.313–6.310). Das Alter korrelierte negativ, das Körpergewicht positiv mit der Cobalaminkonzentration. Katzen in Gruppe A hatten im Vergleich zu Gruppe C signifikant ( $p = 0.0009$ ) höhere neutrophile Granulozyten und MCV-Werte ( $p = 0.0064$ ), sowie signifikant tiefere Hämatokrit- ( $p = 0.0018$ ) und Albuminwerte ( $p = 0.0037$ ). Die Gruppen B und C unterschieden sich nicht signifikant. Bei insgesamt 125 Katzen (A 69.6%, B 59%, C 35.3%) konnte eine Diagnose gestellt werden, wobei das Lymphom mit 31.2% (A 53.8%, B 15.4%, C 30.8%) am häufigsten war, gefolgt von 22,4% entzündlichen Darmerkrankungen (A 35.7%, B 7.1%, C 57.2%). Hypocobalaminämie ist ein häufiger Befund bei Katzen mit gastrointestinalen Problemen und die Kombination aus klinischer Symptomatik und Befunden der Routinelabor Diagnostik kann erste Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit und den Schweregrad des Mangels geben, wobei nur Cobalaminwerte < 150 ng/L die hä-

## Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease

Medical records of 261 cats presenting with gastrointestinal disease that had a serum cobalamin concentration measured were reviewed. In addition, a reference range for cobalamin (305–1.967 ng/L) was established using 22 healthy adult cats with undetectable levels of urinary methylmalonic acid. A total of 108 of 261 cats (41.4%) had hypocobalaminemia; 69 cats (26.4%) had cobalamin concentrations below the detection limit of the assay (< 150 ng/L, group A) and 39 (15%) had concentrations between 150–304 ng/L (group B). The remaining 153 (58.6%) cats had normal cobalamin concentrations (group C). Diarrhea was the most common clinical sign in hypocobalaminemic cats and vomiting or anorexia was the most common sign in normocobalaminemic cats. Only cats with both, vomiting and diarrhea were more likely to have hypocobalaminemia than cats with other clinical signs (odds ratio, 2.879; 95% CI, 1.313–6.310). Serum cobalamin concentration was negatively correlated with age of the patient and positively correlated with body condition score. Cats of group A had a significantly higher neutrophil count ( $p = 0.0009$ ) and higher MCV ( $p = 0.0064$ ) and significantly lower hematocrit ( $p = 0.0018$ ) and albumin concentration ( $p = 0.0037$ ) than cats in other groups. There was no difference between cats of groups B and C with respect to complete blood cell counts and metabolic profiles. Among the diagnoses made in 125 cats (A 69.6%, B 59%, C 35.3%), lymphoma and inflammatory enteropathy were most common. Lymphoma was diagnosed in 31.2% (A 53.8%, B 15.4%, C 30.8%) and inflammatory enteropathy in 22.4% (A 35.7%, B 7.1%, C 57.2%) of cats. Hypocobalaminemia is a frequent problem in cats with gastrointestinal disease. Presenting clinical signs as well as laboratory results may already indicate its probability and severity. However, only values below the detection

## 480 Originalarbeiten/Original contributions

matologischen Parameter beeinflussen. Die Cobalaminbestimmung sollte bei der Katze in die Routineaufarbeitung chronischer gastrointestinaler Probleme integriert werden, da je nach Konzentration weiterführende Diagnostik indiziert sein kann.

Schlüsselwörter: Vitamin B12, Methylmalonsäure, Prävalenz, gastrointestinale Symptome

limit of the assay seem to affect routine bloodwork results. Cobalamin should be routinely measured in feline gastrointestinal disease, as its serum concentration may influence the choice of further diagnostics.

Keywords: vitamin B12, methylmalonic acid, prevalence, gastrointestinal symptoms

### Einleitung

Vitamin B12 (Cobalamin) ist ein essentielles wasserlösliches Vitamin der B-Gruppe und Co-Faktor mehrerer Enzymsysteme. Adäquate Mengen sind notwendig für die Nukleinsäuresynthese, die Hämatopoese sowie für die Umwandlung von Methylmalonyl-Coenzym A (CoA) zu Succinyl-CoA, das zur Energiegewinnung im Citratzyklus genutzt wird. Bei einem Cobalaminmangel auf zellulärer Ebene kann diese Reaktion nicht mehr ablaufen und es kommt zur Akkumulation der Methylmalonsäure im Blut (Markle, 1996). Die intestinale Cobalamin Aufnahme verläuft über eine Rezeptor-vermittelte Pinozytose mit vorheriger Bindung an den sogenannten intrinsischen Faktor (IF) und findet grösstenteils im distalen Ileum statt. Da der IF bei der Katze ausschliesslich vom Pankreas produziert wird (Fyfe, 1993), sind Pankreaserkrankungen wie die exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) regelmässig mit einer Hypocobalaminämie assoziiert (Kook et al., 2011). Aufgrund der intestinalen Aufnahme wird Cobalamin auch als Marker für Dünndarmerkrankungen diskutiert. Studien zur feline Hypocobalaminämie wurden bisher bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Simpson et al., 2001; Reed et al., 2007), sowie in Assoziation mit der Hyperthyreose (Cook et al., 2011) publiziert. Der klassische Befund beim Menschen mit Hypocobalaminämie ist die makrozytäre Anämie. Bei der Katze sind die Ergebnisse kontrovers (Simpson et al., 2001; Thompson et al., 2009) und Blutparameter in Abhängigkeit der Serumcobalaminkonzentration wurden bei gastrointestinal erkrankten Katzen noch nicht untersucht.

Während in der Veterinärmedizin die Messung der Serumcobalaminkonzentration im Vordergrund steht, wird in der Humanmedizin die Methylmalonsäure im Harn oder Serum als empfindlicher Test zum Ausschluss eines zellulären Cobalaminmangels bestimmt (Carmel, 2011). Auch wenn erste Untersuchungen bei der Katze ebenfalls eine Korrelation zwischen beiden Parametern zeigen konnten (Ruau et al., 2005; Ruau et al., 2009), wurde die Methylmalonsäure bei gesunden Katzen mit tiefnormalen Cobalaminwerten bisher noch nicht bestimmt. Da sich hypocobalaminämische Katzen nach Substitution schneller erholen (Ruau et al., 2005), ist es für die Praxis wichtig zu wissen, ob gastrointestinale Erkrankungen oder einzelne Blutresultate mit der Höhe der Cobalamin-

konzentration assoziiert sein können. Die vorliegende Arbeit hat daher zum Ziel, 1) klinische und hämatologische Parameter zwischen Katzen mit und ohne Hypocobalaminämie zu vergleichen und ein mögliches Risiko für eine Hypocobalaminämie zu berechnen, 2) die Prävalenz der Hypocobalaminämie bei Katzen mit gastrointestinalen Problemen zu bestimmen, sowie 3) die Serumcobalaminkonzentration bei gesunden Katzen zu bestimmen, die keine erhöhte Methylmalonsäure im Harn ausscheiden.

### Tiere, Material und Methoden

#### Tiere

##### Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik

Für die vorliegende Studie wurden die Krankengeschichten der Katzen ausgewertet, die zwischen Januar 2006 und Juli 2011 an der Klinik für Kleintiermedizin mit chronischen gastrointestinalen Problemen (> 2 Wochen) vorgestellt wurden und bei denen eine Cobalaminbestimmung durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 261 Katzen berücksichtigt, davon waren 106 weibliche Tiere (94 kastriert, 12 intakt) und 153 männliche Tiere (137 kastriert, 16 intakt). Bei 2 Katzen fehlten Angaben zum Geschlecht. Das mediane Alter lag bei 11 Jahren (3 Monate bis 21 Jahre). Das mediane Gewicht betrug 3.9 kg (1 bis 9.6 kg). Zusätzlich zum Körpergewicht wurde der sogenannte Body Condition Score (BCS) anhand einer Skala von 1–9 bestimmt, wobei zwischen verschiedenen Stufen der Kachexie (1–3), des Normalgewichts (4–6) und des Übergewichts (7–9) differenziert wurde (Laflamme 1997).

#### Kontrollgruppe

Die Kontrollpopulation setzte sich aus 14 weiblichen (4 kastriert, 10 intakt) und 8 männlichen (6 kastriert, 2 intakt) Katzen zusammen. Das mediane Alter lag bei 4.8 Jahren (3 Monate bis 17 Jahre) und das mediane Gewicht betrug 4.2 kg (3.3 bis 7.2 kg).

Um sicherzustellen, dass die ermittelten Cobalaminwerte im Serum ebenfalls mit einer ausreichenden Cobalaminkonzentration auf zellulärer Ebene einhergehen, wurde zusätzlich die Methylmalonsäure im Urin

bestimmt. Einschlusskriterien waren eine unauffällige Anamnese, eine klinische Untersuchung und Routine-laboruntersuchungen (Hämatologie, inklusive Differenzierung, klinische Chemie und Urinanalyse), sowie eine nicht nachweisbare Methylmalonsäure im Urin. Alle Katzen wurden vor der Blut- und Urinentnahme während 12 Stunden gefastet. Die Cobalaminkonzentration im Serum reichte von 305–1967 ng/L (median 782, Mittelwert  $\pm$  SD;  $825.5 \pm 339.2$ ). Der errechnete Referenzbereich betrug 305–1967 ng/L Serum. Die Methylmalonsäurekonzentration im Urin lag bei allen Katzen unterhalb der Nachweisgrenze von  $< 2$  mMol/Mol Kreatinin.

### Laborbestimmungen

Die Laboruntersuchungen standen in einem zeitlichen Abstand von maximal 24 Stunden zur Cobalaminbestimmung und beinhalteten folgende Parameter: Hämatokrit (Hkt), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), neutrophile Granulozyten, Albumin, Totalprotein, Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Phosphat, Kreatinin, Harnstoff und die pankreasspezifische Lipase.

Cobalamin wurde mittels eines für die Katze validierten Tests bestimmt (automatisierter Chemilumineszenz Assay, Immulite 2000; Ruau et al., 2001). Der obere Kalibrationsbereich des Tests betrug 1000 ng/L, der untere Bereich 150 ng/L Serum. Wenn nötig wurden die Serumproben 1:2 oder höher verdünnt (Labor Laupenack). Die Methylmalonsäure wurde mittels Gaschromatographie/Massenspektrometrie (Shimadzu QP5050A) bestimmt und als Quotient in mMol pro Mol Kreatinin im Urin ausgedrückt. Die untere Messgrenze betrug 0.15 mMol (Sewell und Böhles, 1991). Kreatinin wurde durch die Jaffe-Methode mit einem ABXPentra 400 Analysator (AxonLab, Stuttgart, Deutschland) bestimmt (A. C. Sewell).

### Gruppenbildung

Basierend auf der Serumcobalaminkonzentration wurden die Katzen in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe A umfasste alle Katzen mit einer Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze des Tests ( $< 150$  ng/L), Gruppe B umfasste alle Katzen mit einem messbaren Cobalamin unterhalb 305 ng/L und Gruppe C umfasste alle Katzen mit einem Cobalaminwert  $> 305$  ng/L Serum.

### Diagnosen

Nach Durchsicht der Krankengeschichten wurden die Katzen bei denen eine Diagnose gestellt werden konnte in 7 Krankheitsgruppen unterteilt: alimentäres Lymphom, entzündliche Darmerkrankungen, infektiöse Darmerkrankungen, entzündliche Pankreaserkrankungen, EPI, hepatobiliäre Erkrankungen und diverse andere Erkrankungen.

### Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms GraphPad Prism 5.0 (GraphPad, San Diego, CA 2007). Der Referenzbereich für Cobalamin wurde über die nicht parametrische Methode (zentrales 95. Perzentil) erstellt. Cobalaminwerte  $< 150$  ng/L wurden als 149 ng/L definiert. Die Auswertung der Parameter zwischen den 3 Gruppen erfolgte mittels des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis Test mit anschließendem Dunn's Post Test. Als signifikant galt ein  $p < 0.05$ . Der Korrelationskoeffizient wurde mittels Spearman's Rank Test ermittelt. Der Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und der Cobalaminkonzentration wurde mittels des Chancenverhältnis (Odds ratio, OR) ermittelt. Folgende Vorstellungsgründe wurden jeweils als Risikofaktor für eine Hypocobalaminämie (Cobalaminkonzentration im Serum  $>$  Referenzbereich) berechnet: Durchfall, Erbrechen, sowie die Kombination aus Durchfall und Erbrechen, Anorexie und Gewichtsverlust.

### Ergebnisse

#### Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik

Insgesamt wiesen 41.4% (108/ 261) der untersuchten Katzen eine Hypocobalaminämie auf. Die Gruppe A (Cobalamin  $< 150$  ng/L) umfasste 26.4% (69/261) der Katzen, Gruppe B (151 – 304 ng/L) 15% (39/261) und Gruppe C ( $> 305$  ng/L) 58.6% (153/261).

#### Risiko für eine Hypocobalaminämie

Während der häufigste Vorstellungsgrund bei hypocobalaminämischen Katzen Durchfall ( $n = 26$ ) war, wurden normocobalaminämische Katzen am häufigsten mit Erbrechen ( $n = 45$ ) und Anorexie ( $n = 45$ ) vorgestellt. Eine Berechnung der Odds Ratios ergab lediglich für die Kombination aus Erbrechen und Durchfall ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hypocobalaminämie (OR 2.879, Konfidenzintervall 1.313–6.310;  $p < 0.05$ ).

#### Zusammenhang zwischen Cobalaminkonzentration und Alter bzw. Gewicht

Zwischen dem Alter und der Cobalaminkonzentration bestand eine negative Korrelation ( $r = -0.259$ ). Die Katzen der Gruppen A und B waren signifikant ( $p < 0.0001$ ) älter verglichen mit Gruppe C. Im Gegensatz dazu korrelierte ein höheres Gewicht positiv ( $r = 0.339$ ) mit einer höheren Cobalaminkonzentration, wobei hier nur eine Signifikanz ( $p < 0.0001$ ) zwischen den Katzen der Gruppe A mit massivem Cobalaminmangel und Gruppe C bestand. Wurde der BCS der kranken Katzen berücksichtigt, hatten die kachektischen Katzen (BCS 1–3) signifikant ( $p < 0.05$ ) tiefere Serum-cobalaminkonzentrationen im

## 482 Originalarbeiten/Original contributions

Vergleich zu normalgewichtigen (BCS 4–6) und übergewichtigen (BCS 7–9) Katzen.

### Zusammenhang zwischen Cobalaminkonzentration und hämatologischen Parametern

Die Abbildungen 1 bis 4 zeigen die signifikant unterschiedlichen Laborwerte zwischen den Gruppen. Signifikante Unterschiede wurden immer nur zwischen Katzen mit massivem Mangel (Gruppe A) und Katzen mit

normalen Werten (Gruppe C) gefunden, jedoch nicht zwischen den Gruppen B und C. Die Korrelationsanalyse der Laborparameter ergab eine negative Korrelation zwischen MCV und Cobalamin ( $r = -0.2065$ ,  $p = 0.0026$ ) sowie zwischen den neutrophilen Granulozyten und Cobalamin ( $r = -0.3072$ ,  $p < 0.0001$ ). Hingegen bestand eine positive Korrelation zwischen tiefen Serumalbumin- ( $r = 0.3177$ ,  $p < 0.0001$ ) beziehungsweise Hämatokritwerten ( $r = 0.3629$ ,  $p < 0.0001$ ) und einer tiefen Cobalaminkonzentration.

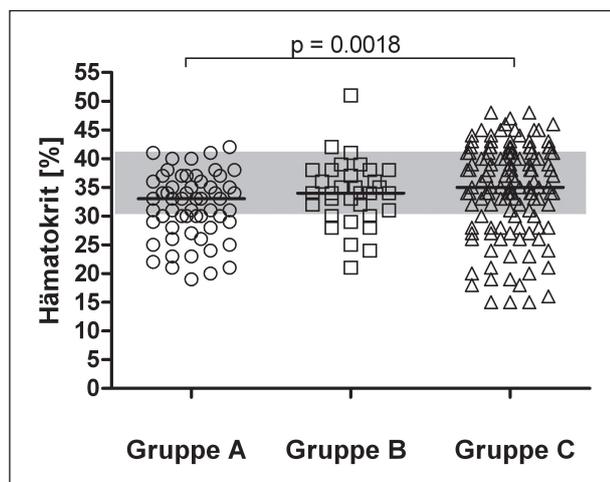


Abbildung 1: Streudiagramm der Hämatokritwerte bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik ( $n = 224$ ), aufgeteilt in 3 Gruppen. Die Medianwerte sind durch die horizontalen Linien gekennzeichnet und der Referenzbereich durch den grauen Hintergrund. Gruppe A = Cobalamin  $> 150$  ng/L, Gruppe B = Cobalamin  $151-304$  ng/L, Gruppe C = Cobalamin  $> 305$  ng/L.

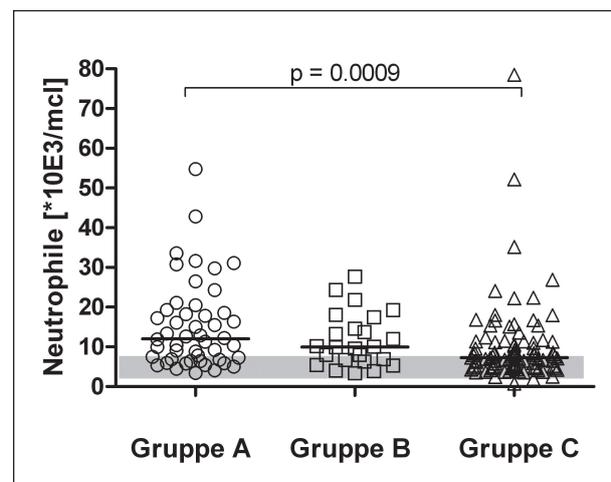


Abbildung 3: Streudiagramm der Neutrophilenanzahl bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik ( $n = 165$ ), aufgeteilt in 3 Gruppen. Die Medianwerte sind durch die horizontalen Linien gekennzeichnet und der Referenzbereich durch den grauen Hintergrund. Gruppe A = Cobalamin  $> 150$  ng/L, Gruppe B = Cobalamin  $151-304$  ng/L, Gruppe C = Cobalamin  $> 305$  ng/L.

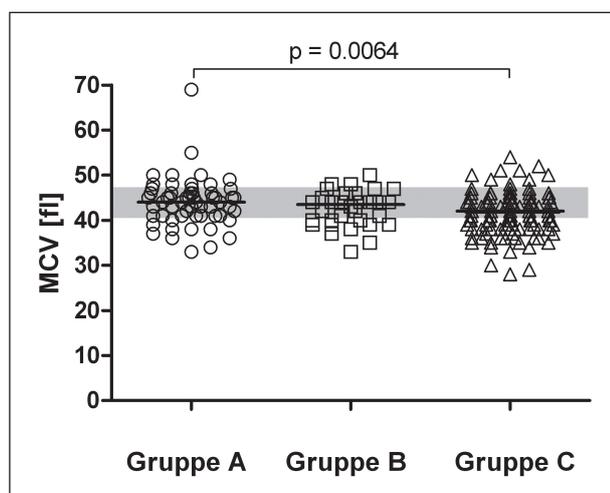


Abbildung 2: Streudiagramm des MCV bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik ( $n = 210$ ), aufgeteilt in 3 Gruppen. Die Medianwerte sind durch die horizontalen Linien gekennzeichnet und der Referenzbereich durch den grauen Hintergrund. Gruppe A = Cobalamin  $> 150$  ng/L, Gruppe B = Cobalamin  $151-304$  ng/L, Gruppe C = Cobalamin  $> 305$  ng/L.

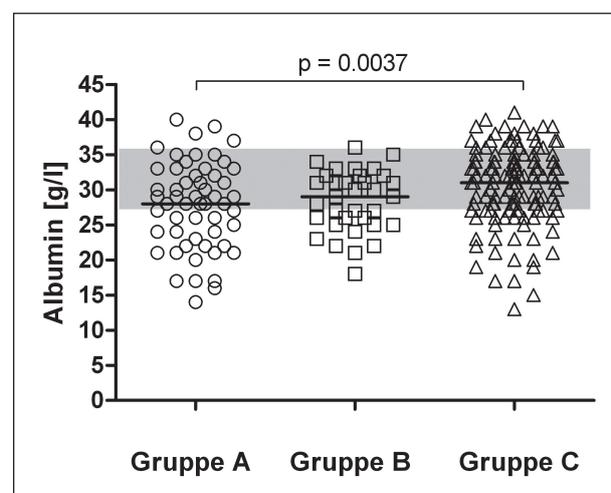


Abbildung 4: Streudiagramm der Albuminkonzentrationen bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik ( $n = 220$ ), aufgeteilt in 3 Gruppen. Die Medianwerte sind durch die horizontalen Linien gekennzeichnet und der Referenzbereich durch den grauen Hintergrund. Gruppe A = Cobalamin  $> 150$  ng/L, Gruppe B = Cobalamin  $151-304$  ng/L, Gruppe C = Cobalamin  $> 305$  ng/L.

## Zusammenhang zwischen Cobalaminkonzentration und Erkrankungen

Bei 47.9% (125/261) der Katzen konnte eine Diagnose gestellt werden. Die Auswertung der Diagnosen und die mit einem Cobalaminmangel (Gruppen A und B) assoziierten Erkrankungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beim Vergleich innerhalb der 3 Gruppen fielen folgende Merkmale auf: Deutlich mehr Diagnosen wurden bei hypocobalaminämischen Katzen in den Gruppen A (69.6%; 48/69) und B (59%; 23/39) im Vergleich zu Katzen der Gruppe C (35.3%; 54/153) gestellt. Während des Verfassens des Manuskripts konnten die Besitzer von 62 der 71 hypocobalaminämischen Katzen aus den Gruppen A und B telefonisch kontaktiert werden. Eine regelmäßige Cobalaminsubstitution wurde jeweils nur zu Beginn durchgeführt. Regelmässige Laborkontrollen zur Überwachung und Optimierung der Substitution waren nicht mehr möglich.

## Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein Referenzbereich für Cobalamin im Serum erstellt, der durch eine gleichzeitige Bestimmung der Harnmethylmalonsäure sicherstellt, dass auch Cobalaminwerte im unteren Normalbereich mit einer ausreichenden zellulären Cobalaminkonzentration einhergehen. Gesunde Kontrollkatzen mussten als Einschlusskriterium eine Harnmethylmalonsäure < 2 mMol/Mol Kreatinin haben. Identische Werte werden ebenfalls im Harn bei gesunden Menschen gemessen (Kwok et al., 2004). Die mit derselben Methodik jüngst ermittelten Methylmalonsäurewerte beim gesunden Hund waren ebenfalls in derselben Grössenordnung (Lutz et al.). Daraus lässt sich folgern, dass Katzen mit Serumcobalaminwerten > 305 ng/L nicht supplementiert werden müssen.

Wir konnten ebenfalls erstmals zeigen, dass kranke hypocobalaminämische Katzen signifikant älter sind verglichen mit normocobalaminämischen Katzen mit vergleichbarer Symptomatik. Bisher war lediglich bekannt, dass die Cobalaminwerte gesunder Katzen mit dem Alter abnehmen (Parnell et al., 2008). Mögliche Erklärungen wären, dass ältere Katzen aufgrund geringerer hepatischer Cobalaminspeicher schneller einen Mangel entwickeln, oder aber, dass mit zunehmendem Alter zugrundeliegende Erkrankungen wahrscheinlicher werden.

Erstmals wurden in dieser Studie ausgewählte Blutparameter bei einer grossen Anzahl hypocobalaminämischer Katzen untersucht und mit gastrointestinal erkrankten normocobalaminämischen Katzen verglichen. In der Gesamtpopulation waren tiefe Hämatokritwerte generell mit einem tiefen Cobalamin assoziiert. Beim Vergleich der drei Gruppen, waren aber nur die Hämatokritwerte der Gruppe A (Cobalamin < 150 ng/L) signifikant tiefer als in Gruppe C (Cobalamin > 305 ng/L). Ein hohes MCV war ebenfalls mit einer tiefen Cobalaminkonzentration assoziiert, wobei wiederum nur die Gruppe A signifikant höhere Werte im Vergleich zu Katzen der Gruppe C hatte. Allerdings lagen diese statistischen Unterschiede mehrheitlich innerhalb des Referenzbereichs. Nur 6/108 hypocobalaminämischen Katzen hatten tatsächlich eine Makrozytose (MCV > 49 fl). Diese Resultate illustrieren, dass Veränderungen der Erythrozytenanzahl und des Erythrozytenvolumens bei der Katze erst mit zunehmendem Schweregrad der Hypocobalaminämie auftreten und eine fehlende Makrozytose keine Rückschlüsse auf einen normalen Cobalaminstatus erlaubt.

Katzen der Gruppe A (Cobalamin < 150 ng/L) hatten im Vergleich zur Gruppe C ebenfalls signifikant erhöhte neutrophile Granulozyten. Zusätzlich korrelierten in der Gesamtpopulation die neutrophilen Granulozyten negativ mit der Cobalaminkonzentration. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Resultate das typische Stressleukogramm der adulten kranken Katze reflektieren und die in der Literatur beschriebenen Cobalaminmangel-assozii-

*Tabelle 1:* Überblick über die Häufigkeiten der diagnostizierten Erkrankungen (n = 125) innerhalb der 3 Gruppen A, B, und C. Andere Erkrankungen: Karzinomatose (n = 2), orales Plattenepithelkarzinom (n = 2), FIP (n = 1), polyzystische Erkrankung von Pankreas, Leber und Nieren (n = 1), idiopathische Lymphadenitis (n = 1), idiopathische Hypertrophie der Tunica muscularis des Dünndarms (n = 1).

Anteil der Erkrankungen in % bei Katzen, bei denen eine Diagnose gestellt werden konnte (n = 125)	Gruppe A (n = 48) (Cobalamin < 150 ng/L Serum)	Gruppe B (n = 23) (Cobalamin zw. 150–304 ng/L Serum)	Gruppe C (n = 54) (Cobalamin > 305 ng/L Serum)
Lymphom 31.2%	53.8%	15.4%	30.8%
entzündliche Darmerkrankungen 22.4%	35.7%	7.1%	57.2%
infektiöse Darmerkrankungen 3.2%	50%	50%	-
Pankreatitis 14.4%	50%	11.1%	13%
exokrine Pankreasinsuffizienz 4%	100%	-	-
hepatobiliäre Erkrankungen 10.4%	7.7%	15.4%	18.5%
Hyperthyreose 8.8%	-	100%	14.8%
andere Erkrankungen 6.4%	87.5%	12.5%	3.7%

## 484 Originalarbeiten/Original contributions

ierten Neutropenien vor allem sehr junge Tiere betreffen (Vaden et al., 1992; Lutz et al.).

Unerwartet ist auch der Befund, dass Katzen mit massiver Hypocobalaminämie signifikant tiefere Albuminkonzentrationen aufwiesen. Dies lässt sich mit dem Vorherrschen des alimentären Lymphoms in der Gruppe A erklären (Moore 2005). Beim Menschen ist zudem bekannt, dass ein Cobalaminmangel per se zu einer enteralen Malabsorption durch verminderte Erneuerung der intestinalen Epithelien führt (Arvanitakis, 1978). Der Anteil (41.4%) der Katzen mit Hypocobalaminämie in der vorliegenden Arbeit ist sehr hoch. Eine frühere Arbeit aus den USA wies mit 61.3% eine noch höhere Prävalenz nach (Simpson et al., 2001). Im Gegensatz zu den hier untersuchten Kontrolltieren mit einem medianen Alter von 4.8 Jahren, beruhte der Referenzbereich in der genannten Studie ausschliesslich auf jungen Katzen im Alter von rund 16 Monaten. Da seit wenigen Jahren bekannt ist, dass junge Katzen deutlich höhere Cobalaminwerte haben (Parnell et al., 2008), ist anzunehmen, dass im Jahr 2001 eine höhere Anzahl Katzen als hypocobalaminämisch eingestuft wurde. Verglichen mit der Gesamtpopulation (47.9%) konnten bei Katzen der Gruppe A (69.6%) mehr Diagnosen gestellt werden. Da die häufigste Diagnose innerhalb der Gruppe A das alimentäre Lymphom war, sollte ein Cobalamin < 150 ng/L als Hinweis verstanden werden, mit den Besitzern eine intestinale Biopsieentnahme zu diskutieren.

Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt und nicht immer alle Daten von allen Patienten vorhanden

waren, müssen die Ergebnisse relativiert werden. Auch wenn die Bestimmung der Serumcobalaminkonzentration bei chronisch gastrointestinal erkrankten Katzen in der Klinik für Kleintiermedizin standardmässig durchgeführt wird, kann es vorkommen, dass individuelle Faktoren (z.B. Kooperativität im Hinblick auf eine sich anschliessende Supplementierung, Kosten) zum Ausschluss eines Patienten führen können. Überdies war ursprünglich auch eine zeitgleiche Bestimmung der Methylmalonsäure bei den kranken Katzen geplant, liess sich im klinischen Alltag aber nicht durchsetzen, da für die Bestimmung 8–10 ml Urin nötig waren. Da die Katzen nach Blutentnahme in der Regel direkt substituiert wurden, waren Urinentnahmen zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr sinnvoll.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein hoher Prozentsatz der Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen ebenfalls unter einer Hypocobalaminämie leidet. Ältere, untergewichtige Tiere, die wegen mehr als 2 Wochen bestehendem Erbrechen und Durchfall vorgestellt wurden, hatten häufiger eine Hypocobalaminämie. Obwohl Anämie und Erythrozytenvolumen, neutrophile Leukozytose und Hypalbuminämie mit tiefen Cobalaminwerten korrelierten, gab es im Gegensatz zum Menschen keine typischen Blutbildveränderungen. Sehr tiefe Cobalaminwerte waren am häufigsten mit einem Lymphom assoziiert und sind damit Indikatoren für eine weitere Abklärung. Aus diesen Gründen sollte die Cobalaminbestimmung in die Routineabklärung chronischer gastrointestinaler Probleme bei der Katze aufgenommen werden.

### Examen de la concentration sérique de cobalamine chez les chats présentant une symptomatique intestinales

Cette étude rétrospective examine 261 chats présentés pour des symptômes gastro-intestinaux chez lesquels le statut de la cobalamine a été déterminé. D'autre part, on a déterminé chez 22 chats adultes en bonne santé, avec une présence non décelable d'acide méthylmalonique dans l'urine, une valeur de référence de cobalamine (305 – 1967 ng/l). Au total 41.4% des 261 chats malades présentaient une hypocobalaminémie, 69 des 261 chats (26.4%) présentaient une valeur non décelable, chez 39 (15%) cette valeur se situait entre 150 et 304 ng/l et 153 (58.6%) des chats avaient des valeurs normales. Alors que la raison principale de consultation chez les chats hypocobalaminémiques était des diarrhées chroniques, les chats présentant des valeurs normales étaient amenés principalement pour des vomissements ou de l'anorexie. Finalement un risque légèrement plus élevé d'hypocobalaminémie a pu être constaté chez les chats présentant vomissement et diarrhée (OR = 2.879, 95% KI 1.313–6.310).

### Studi sulla concentrazione di cobalamina nel siero di gatti affetti da sintomi gastrointestinali

Questo studio retrospettivo ha esaminato le cartelle cliniche di 261 gatti con sintomi gastrointestinali, nei quali è stata determinata la quantità di cobalamina. Inoltre, in 22 gatti sani e adulti con acido metilmalonico non rilevabile nell'urina, è stata determinata una zona di referenza per la cobalamina (305 – 1967 ng/L). Nel complesso, il 41.4% dei 261 gatti malati presentava una ipocobalaminemia. Valori bassi non misurabile (gruppo A: < 150 ng/L) sono stati rilevati in 69 su 261 gatti (26.4%), in 39 gatti (15%) il valore di cobalamina si situava tra 150–304 ng/L (gruppo B) e 153 gatti (58.6%) erano normocobalaminemici (gruppo C). Mentre l'idea di base più comunemente frequente per una ipocobalaminemia cronica nei gatti era la diarrea, i gatti normocobalaminemici presentavano di frequente vomito o anoressia. Solo la combinazione di vomito e diarrea potrebbe rappresentare un leggero aumento del rischio di ipocobalaminemia (OR = 2879, 95% KI 1313–6310). Rispetto alla concentrazione di cobala-

L'âge était corrélé de façon négative et le poids de façon positive avec la concentration de cobalamine. Les chats de groupe A avaient comparativement à ceux du groupe C ( $p = 0.0009$ ), des valeurs de granulocytes neutrophiles et de MCV plus élevées ( $p = 0.00064$ ) ainsi qu'un hémocrite et des valeurs d'albumine significativement plus basses. Les groupes B et C ne présentaient pas de différence significative. Chez au total 125 chat (A 69.6 %, B 59 %, C 35.3 %) un diagnostic a pu être posé, le lymphome étant le plus souvent représenté avec 31.2 % des cas (A 53.8 %, B 15.4 %, C 30.8 %), suivi par 22.4 % d'affections inflammatoires (A 35.7 %, B 7.1 %, C 57.2 %). L' hypocobalaminémie est une découverte fréquente chez les chats présentant des problèmes gastro-intestinaux et la combinaison des symptômes cliniques et des examens de laboratoire de routine peuvent donner une première indication sur la vraisemblance et la gravité du manque; dans ce cas, les valeurs de cobalamine inférieures à 150 ng/l peuvent influencer les paramètres hématologiques. La mesure de la cobalamine devrait être intégrée dans les examens de routine des chats présentant des problèmes de gastro-intestinaux, car sa concentration peut conduire à des diagnostics plus précis.

mina, l'età non è correlata ma il peso corporeo è in relazione. I gatti del gruppo A rispetto al gruppo C hanno avuto in modo significativo ( $p = 0.0009$ ) alti valori di granulociti neutrofili e di MCV ( $p = 0.0064$ ) e dei valori significativamente inferiore di ematocriti ( $p = 0.0018$ ) e di albumina ( $p = 0.0037$ ). I gruppi B e C non hanno mostrato differenze significative. Su un totale di 125 gatti (69.6 % A, B 59 %, C 35.3 %) la diagnosi posta di linfoma nel 31.2 % (53.8 % A, B 15.4 %, C 30,8 %) era la più comune, seguita dal 22.4 % di malattie infiammatorie intestinali (35.7 % A, B 7.1 %, C 57.2 %). L'ipocobalaminemia è una diagnosi comune nei gatti con problemi gastrointestinali, e la combinazione dei sintomi clinici e dei risultati della diagnosi di laboratorio di routine possono dare una prima indicazione della probabilità e della gravità del difetto, di cui solo i parametri ematologici influiscono con i valori di cobalamina < 150 ng/L. La determinazione di cobalamina, nei gatti, dovrebbe essere integrata nel trattamento di routine di problemi cronici gastrointestinali, poiché sulla base della sua concentrazione essa dare adito a una diagnostica avanzata.

## Literatur

*Arvanitakis C.*: Functional and morphological abnormalities of the small intestinal mucosa in pernicious anemia – a prospective study. *Acta. Hepatogastroenterol.* (Stuttg) 1978, 25: 313–318.

*Carmel R.*: Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94: 348S–358S.

*Cook A. K., Suchodolski J. S., Steiner J. M., Robertson J. E.*: The prevalence of hypcobalaminemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *J. Small Anim. Pract.* 2011, 52: 101–106.

*Fyfe J. C.*: Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin absorption. *J. Vet. Intern. Med.* 1993, 7: 133.

*Ibarrola P., Blackwood L., Graham P. A., Evans H., German A. J.*: Hypocobalaminemia is uncommon in cats in the United Kingdom. *J. Feline Med. Surg.* 2005, 7: 341–348.

*Kook P. H., Zerbe P., Reusch C. E.*: Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2011, 153: 19–25.

*Kwok T., Cheng G., Lai W. K., Poon P., Woo J., Pang C. P.*: Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older persons. *Nutrition.* 2004, 20: 764–768.

*Laflamme D.*: Development and validation of body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice.* 1997, 25: 13–18.

*Lutz S., Sewell A. C., Bigler B., Riond B., Reusch C. E., Kook P. H.*: Serum cobalamin, urinary methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations in healthy and cobalamin-deficient Border Collies. *Am. J. Vet. Res.* 2011, 73: 1194–1199.

*Markle H. V.*: Cobalamin. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1996, 33: 247–356.

*Moore L. E.*: Protein-losing enteropathy. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV.* Hrsg. J. D. Bonagura, D. C. Twedt, Saunders, Philadelphia, 2005, 512–515.

*Parnell N. K., Moore G. E., Suchodolski J. S., Steiner J. M.*: Influence of age on serum cobalamin and folate concentrations in healthy cats (Abstract). *J. Vet. Intern. Med.* 2008, 22: 809.

*Reed N., Gunn-Moore D., Simpson K.*: Cobalamin, folate and inorganic phosphate abnormalities in ill cats. *J. Feline Med. Surg.* 2007, 9: 278–288.

*Ruaux C. G., Steiner J. M., Williams D. A.*: Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency. *Am. J. Vet. Res.* 2001, 62: 1852–1858.

*Ruaux C. G., Steiner J. M., Williams D. A.*: Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypcobalaminemia. *J. Vet. Intern. Med.* 2005, 19: 155–160.

## 486 Originalarbeiten/Original contributions

*Ruaux C. G., Steiner J. M., Williams D. A.*: Relationships between low serum cobalamin concentrations and methylmalonic acidemia in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2009, 23: 472–475.

*Sewell A. C., Böhles H. J.*: 4-Hydroxycyclohexanecarboxylic acid: a rare compound in urinary organic acid analysis. *Clin. Chem.* 1991, 37: 301–302.

*Simpson K. W., Fyfe J., Cornetta A., Sachs A., Strauss-Ayali D., Lamb S. V., Reimers T. J.*: Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2001, 15: 26–32.

*Thompson K. A., Parnell N. K., Hohenhaus A. E., Moore G. E., Rondeau M. P.*: Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992–2007). *J. Feline Med. Surg.* 2009, 11: 935–940.

*Vaden S. L., Wood P. A., Ledley F. D., Cornwell P. E., Miller R. T., Page R.*: Cobalamin deficiency associated with methylmalonic acidemia in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, 200: 1101–1103.

### Korrespondenz

Dr. med. vet. Peter Hendrik Kook, DACVIM, DECVIM-CA  
Klinik für Kleintiermedizin  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Winterthurerstr. 260  
CH-8057 Zürich  
Fax: +41 (0)44 635 89 30  
pkook@vetclinics.usz.ch

*Manuskripteingang: 8. Dezember 2011*

*Angenommen: 25. April 2012*