

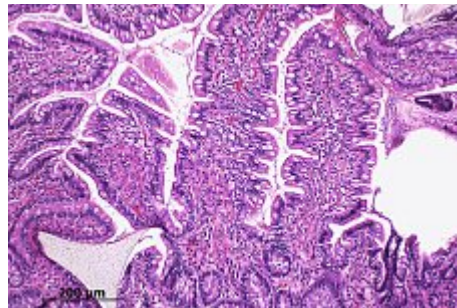
# Ein Vitaminmangel mit weitreichenden Folgen

Die Fütterung, Darmerkrankungen, eine Bauchspeicheldrüsenunterfunktion sowie genetische Defekte können dazu führen, dass der Hund zu wenig Vitamin B<sub>12</sub> aufnehmen kann. Warum ist dieses Vitamin so wichtig? Wie erkennt man einen Mangel? Welche Rassen sind besonders häufig betroffen? Die Albert-Heim-Stiftung hat eine zweijährige Studie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich unterstützt. Die Resultate lesen Sie in diesem Fachartikel.

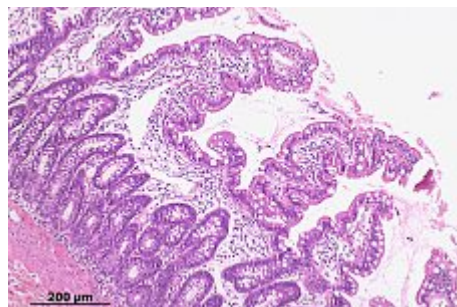
Nächsten Dienstag um 14.15 Uhr bekommt «Sunny» eine weitere Vitamin-B<sub>12</sub>-Spritze.» Mit diesen Worten verabschiedet sich der Tierarzt von der Border-Collie-Hündin «Sunny» und ihrer Besitzerin. Was im ersten Moment nach einer «Vitaminspritze» zur Unterstützung des Immunsystems klingt, ist für diesen Hund in Wirklichkeit eine lebensnotwendige Massnahme. Denn: «Sunny» leidet an einem angeborenen genetischen Defekt, der es ihr unmöglich macht, genügend Vitamin B<sub>12</sub> aufzunehmen. Doch: Warum ist dieses Vitamin überhaupt so wichtig? Wie häufig sind genetische Defekte beim Border Collie? Sind auch andere Rassen betroffen? Wie stellt man die Diagnose? Diesen Fragen ist in den letzten zwei Jahren eine Studie des Tierspitals Zürich nachgegangen. Insgesamt wurden dabei über 100 Border Collies und 21 Beagles untersucht.

## Was ist Vitamin B<sub>12</sub>?

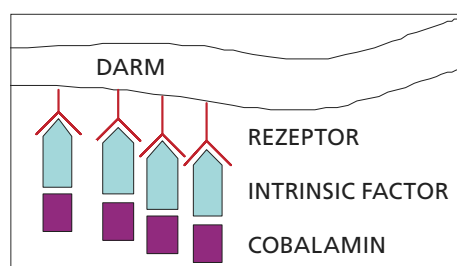
Vitamin B<sub>12</sub>, auch Cobalamin genannt, ist ein wasserlösliches Vitamin der B-Gruppe. Es wird von Mikrobakterien gebildet und ist vor allem in tierischen Nahrungsmitteln vorhanden. Weder der Mensch noch der Hund sind in der Lage, dieses Vitamin selber herzustellen. Sie sind deswegen auf eine ausreichende Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Im Körper ist Vitamin B<sub>12</sub> als Hilfsenzym an mehreren Reaktionen beteiligt. Beim Hund scheint dabei die wichtigste Aufgabe die Mitbeteiligung an der Zellbildung zu sein. Diese betrifft vor allem die für die Nahrungsaufnahme wichtigen Zellen der Dünndarmzotten, die Geschlechtszellen und die Blutzellen.



**Dünndarmzotten:** Sie sind Bestandteil des Dünndarmes und nehmen den Nahrungsbrei auf. Die Lebenszeit beträgt durchschnittlich zwei Tage.  
 FOTO: VETSUISSE FAKULTÄT, ZÜRICH



**Bild einer veränderten Dünndarmzotte:** Dieses Bild stammt von einem Hund mit Cobalaminmangel. Man erkennt deutlich, dass die Zotten verdickt sind.  
 FOTO: VETSUISSE FAKULTÄT, ZÜRICH



**Cobalamin:** Schematische Darstellung der rezeptorgekoppelten Cobalamin Aufnahme im Darm.  
 ILLUSTRATION: VETSUISSE FAKULTÄT, ZÜRICH

Zwischen der Cobalamin-Aufnahme bis zu dessen Verwertung im Stoffwechsel liegt ein relativ komplexer Weg. Vitamin B<sub>12</sub> wird im Magen von anderen Nahrungsbestandteilen abgespalten und an ein Transportprotein (Eiweiss) gebunden. Dieses befördert Cobalamin bis fast ans Ende des Dünndarmes, denn in dem über vier Meter langen Dünndarm des Hundes ist nur ein sehr kurzer Darmabschnitt, das sogenannte «Ileum», für die Aufnahme von Cobalamin vorgesehen.

Die anschliessende Abspaltung vom Transportprotein und eine erneute Bindung an ein anderes Protein, den sogenannten «Intrinsic Factor», sind weitere notwendige Schritte. Der nun gebildete Cobalamin-Intrinsic-Factor-Komplex erkennt einen Rezeptor in der Darmschleimhaut, über den das Cobalamin ins Blut aufgenommen werden kann.

Auch hier benötigt das Vitamin B<sub>12</sub> wieder ein Transportprotein, beim Hund hauptsächlich das Transcobalamin II, welches das Vitamin B<sub>12</sub> zu den verschiedenen Geweben transportiert. Während ein Teil direkt zu den Zellen transportiert und verbraucht wird, gelangt der andere Teil in den Leber-Galle-Kreislauf. Cobalamin wird somit über die Galle in den Darm ausgeschieden und von dort in einem Kreislauf wieder rückresorbiert.

## Wie entsteht ein Mangel?

Es gibt mehrere Ursachen, die zu einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel führen können – so etwa die Fütterung, Darmerkrankungen, eine Bauchspeicheldrüsenunterfunktion sowie genetische Defekte.

**Fütterung:** Da der Hund nicht in der Lage ist, Vitamin B<sub>12</sub> selber herzustellen,



*Temperamentvoll: Whippet-Welpen, acht Wochen alt. Erste Symptome eines Cobalamin-Mangels treten meist im Alter von zwölf Wochen auf. FOTO: UKK*

können Fütterungsfehler zu einem Mangel führen. Die heutigen kommerziellen Hundefutter enthalten in der Regel genügend Vitamin B<sub>12</sub>, so dass das fütterungsbedingte Auftreten eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels eher unwahrscheinlich ist. Wenn man die Futterration aber selber zusammenstellt, wie es beispielsweise bei «Barf» (Biologisch artgerechte Rohfütterung) der Fall ist, gilt es den Gehalt der Futtermittel an Vitamin B<sub>12</sub> zu beachten. Vitamin B<sub>12</sub> ist in grossen Mengen in der Leber vorhanden. Auch normales Muskelfleisch und Milchprodukte enthalten Vitamin B<sub>12</sub>. Entscheidet man sich für eine selbst zusammengestellte Futterration, ist es wichtig, dass man die Blutwerte des Hundes regelmässig beim Tierarzt kontrollieren lässt. Nur so kann eine Fehlernährung frühzeitig erkannt werden.

**Darmerkrankungen:** Darmerkrankungen sind die klassische Ursache für einen Cobalaminmangel. Das häufigste Krankheitsbild dabei ist Durchfall. In der Folge kommt es zu einer verringerten Aufnahme von Nahrungsbestandteilen, unter anderem auch von Vitamin B<sub>12</sub>. Wenn das Tier nur wenige Tage an Durchfall leidet, hat der Körper genügend Reserven, um diese Episode zu überstehen. Wird Durchfall aber zu einem chronischen Problem und verliert das Tier bereits an Gewicht, kann der Körper diesen Zustand nicht mehr länger kompensieren. Dazu kommt, dass sich die Darmwand aufgrund einer chronischen Entzündung verdickt, was die Aufnahme von Nahrungsbestandteilen zusätzlich erschwert. Bei solchen Patienten kann sich ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel einstellen. Häufig steht hierbei aber nicht das Krankheitsbild ei-

nes Cobalaminmangels im Vordergrund, sondern jenes, das den Durchfall auslöst.

**Bauchspeicheldrüsenunterfunktion:**

Bei der Bauchspeicheldrüse oder Pankreas werden zwei Anteile unterschieden: Der exokrine Anteil, der hauptsächlich Verdauungsenzyme in den Darm abgibt – und der endokrine Anteil, der vor allem Hormone ins Blut abgibt; das bekannteste dabei ist das Insulin. Der exokrine Anteil der Bauchspeicheldrüse spielt eine wichtige Rolle bei der Vitamin B<sub>12</sub>-Absorption. Nebst der Produktion der Verdauungsenzyme ist er der Hauptproduzent des «Intrinsic Factors», der für die Cobalamin Aufnahme verantwortlich ist. Beim Hund produziert er bis zu 80 Prozent des benötigten «Intrinsic Factors», bei der Katze gar bis zu 99 Prozent. Eine Ausnahme bildet der Mensch, wo bis zu 99 Prozent des «Intrinsic Factors» von der Magenschleimhaut produziert werden.

**Magere Hunde, die viel fressen**

Bei einer Unterfunktion der exokrinen Bauchspeicheldrüse werden zu wenig Verdauungsenzyme und «Intrinsic Factor» gebildet. Die Ursachen dafür sind vielfältig und reichen von einem angeborenen Defekt bis hin zu einer chronischen Entzündung, die das Pankreasgewebe zerstört. Das typische Krankheitsbild sind magere Hunde, die sehr viel fressen und grosse Mengen an gelb-grauem Kot absetzen.

Durch die mangelnde «Intrinsic Factor»-Produktion kommt es zusätzlich häufig zu einem sekundären Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Aber auch bei dieser Erkrankung stehen vor allem die Symptome der Unter-



*Border Collie: Über 100 Tiere dieser Rasse wurden untersucht. FOTO: BEAT HABERMACHER*



*Die Ernährung: Kann einer der Gründe sein, die einen Cobalaminmangel auslösen. FOTO: UKK*



funktion der Bauchspeicheldrüse im Vordergrund und nicht der Vitaminmangel. Bekannt ist, dass Tiere mit einer Bauchspeicheldrüsenunterfunktion und einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel weniger lange leben als solche ohne zusätzlichen Cobalaminmangel.

**Genetischer Defekt:** Vererbare genetische Defekte werden auch in der Veterinärmedizin ein immer wichtigeres Thema. Beim Border Collie sind mehrere Veränderungen (Mutationen) im Genmaterial bekannt, die verschiedene Krankheiten zur Folge haben können. Auch der Cobalaminstoffwechsel kann durch Mutationen gestört werden.

Bereits Anfang der 90er-Jahre wurde beim Riesenschnauzer ein vererbbarer Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel vermutet. Betroffene Hunde zeigten bereits zwischen der 6. und 12. Lebenswoche einen stark verminderten Appetit, eine sehr schlechte Gewichtszunahme und Fieberschübe. Mit zunehmendem Verlauf wurden die Welpen teilnahmslos und schwach. Eine Blutuntersuchung ergab sehr tiefe Vitamin-B<sub>12</sub>-Werte. Da eine primäre Darmerkrankung oder eine Bauchspeicheldrüsenunterfunktion ausgeschlossen werden konnte, wurde der Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel für die Symptome verantwortlich gemacht und betroffene Hunde wurden mit Cobalamin behandelt. Daraufhin zeigten die Welpen eine sofortige Besserung ihres Zustandes.

## «Imerlund-Gräsbeck-Syndrom»

Im Jahre 2005 wurde der verantwortliche Gendefekt gefunden. Das «amionless»-Gen, das für die Ausbildung des Cobala-

minrezeptors im Darm verantwortlich ist, wies eine Mutation auf, was zur Folge hatte, dass der Rezeptor nicht gebildet wurde und im Darm gänzlich fehlte. Dieser Defekt ist auch beim Menschen als «Imerlund-Gräsbeck-Syndrom» beschrieben, benannt nach den Erstbeschreibern. Theoretisch kann jeder Schritt von der Cobalamin-Aufnahme mit dem Futter bis hin zu seiner Verarbeitung in der Zelle durch eine Mutation «gestört» werden.

Nebst dem Riesenschnauzer wurde auch bei anderen Hunderassen ein erblicher Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel vermutet, vor allem bei Border Collie und Beagle. In einer Studie hat das Tierspital Zürich in den letzten zwei Jahren mit Unterstützung zahlreicher engagierter Hundebesitzer einen angeborenen Cobalaminmangel bei Border Collie und Beagle in der Schweiz untersucht. Dabei konnte bei vier von 113 Border Collies ein angeborener Mangel nachgewiesen werden. Die Prävalenz (Auftrittshäufigkeit) lag somit bei 3.1 Prozent. Bei den 21 untersuchten Beagles lag bei zwei Hunden, einem Geschwisterpaar, ein Cobalaminmangel vor.

Tritt der Cobalaminmangel als Folge einer anderen Erkrankung auf, überwiegen im Normalfall die Symptome der Grunderkrankung. Die Symptome eines angeborenen Cobalaminmangels sind oft wenig spezifisch, ein klassisches Krankheitsbild fehlt, was die Diagnosestellung erschwert. Erste Symptome treten meist im Alter von rund 12 Wochen auf. Betroffene Hunde zeigen eine verlangsamte Gewichtszunahme, sie wirken im Vergleich zu ihren Geschwistern häufig klein und mager. Oft fällt auch ein übermässiges Schlafbedürfnis auf. In manchen Fällen können dies die einzigen Symptome

sein, sodass der Cobalaminmangel wahrscheinlich häufig unerkannt bleibt und die wahre Prävalenz höher liegt.

Weitere beschriebene Symptome sind wiederholt Durchfall, Erbrechen, Fieber und Entzündungen in der Maulhöhle. Auch schwerere Befunde wie eine chronische Leberentzündung wurden bei zwei Beagles beobachtet. Bei einem der Beagle hat die chronische Leberentzündung sogar zum Tod geführt.

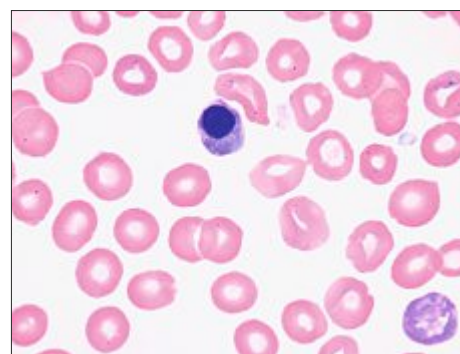
Im typischen Fall erkennt man bei einer Blutuntersuchung eine Anämie, also eine Blutarmut mit zusätzlich zirkulierenden Vorläuferzellen der roten Blutkörperchen. Häufig weisen die Hunde aber nur eine leichtgradige Anämie auf, was mit vielen Krankheiten vereinbar ist. Bei manchen Hunden sind zusätzlich die Entzündungszellen erniedrigt, vor allem die sogenannten «neutrophilen Granulozyten». Typisch sind auch unregelmässig geformte und angefärbte rote Blutkörperchen.

## Wie diagnostiziert man Mangel?

Besteht der Verdacht auf einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, sei er gekoppelt mit einer anderen Erkrankung oder als alleinige Ursache, sind die Beurteilung des Blutbildes und die Messung des Cobalamingehaltes im Serum (dem zellfreien Teil des Blutes) die ersten Schritte. Liegt der Cobalaminwert unter dem Referenzbereich, so ist dies ein erster Hinweis auf einen Cobalaminmangel. Mit Sicherheit lässt sich die Diagnose damit aber nicht stellen, denn Blut stellt nur ein Transportmedium für Cobalamin dar. Tatsächlich benötigt wird Cobalamin in der Zelle, dort laufen die Stoffwechselvorgänge ab.



**Vorgehen:** Besteht der Verdacht auf einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, gilt es, das Blutbild sowie den Cobalamingehalt im Serum zu beurteilen. FOTO: KLINIK FÜR KLEINTIERMEDIZIN, ZÜRICH



**Blutausstrich:** Zu sehen sind hauptsächlich die ringförmigen roten Blutkörperchen. Auffallend ist, dass sie unterschiedlich gross und unterschiedlich geformt sind. Das violett gefärbte Blutkörperchen in der Mitte ist ein sogenannter Normoblast, eine Vorstufe der reifen roten Blutkörperchen. Ein solches Bild kann sich auch bei einem Cobalaminmangel zeigen. FOTO: VETSUISSE-FAKULTÄT, ZÜRICH

Diese Studie wurde unterstützt durch die





*Vorher: 11 Monate alter Beagle mit angeborenem B<sub>12</sub>-Mangel; auffallend ist der sehr schlechte Ernährungszustand.*

FOTO: PETER H. KOOK



*Nachher: Derselbe Beagle zwei Jahre später unter regelmässiger Therapie. Der Hund ist fröhlich und klinisch unauffällig.*

FOTO: PETER H. KOOK

Leider widerspiegelt die Menge an Cobalamin im Blut nicht direkt die Menge Cobalamin in der Zelle. So bedeutet eine tiefe Blutkonzentration nicht automatisch auch eine tiefe Konzentration in der Zelle. Um diese Problematik zu umgehen, wird in der Humanmedizin auf andere diagnostische Tests ausgewichen. Dabei misst man nebst der Cobalaminkonzentration im Blut auch diejenige der Methylmalonsäure im Urin und des Homozysteins. Diese zwei Stoffe steigen als Folge eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels an und geben damit Auskunft über die biochemische Verfügbarkeit von Cobalamin, also über die Menge, die einer Zelle zur Verfügung steht.

In der Veterinärmedizin sind diese zwei Tests noch wenig etabliert. Auch hat man diese zwei Marker beim Hund bisher kaum untersucht. Von Homozystein ist bekannt, dass Hunde mit Herzerkrankungen erhöhte Werte aufweisen können, über Methylmalonsäure gibt es keine Studien. Am Tierspital Zürich wurden erstmals bei einer grossen Hundepopulation auch diese zwei Marker mitbestimmt. Dabei hat sich herausgestellt, dass die Blutwerte von Methylmalonsäure und Homozystein bei Hunden mit Cobalaminmangel stark erhöht sind und damit einen B<sub>12</sub>-Mangel zuverlässig anzeigen. Bei den gesunden Hunden der Kontrollgruppe lagen die Methylmalonsäurewerte zum grössten Teil unter der Nachweisgrenze, also sehr tief.

### Genetischer Defekt?

Interessanterweise wiesen 37 Prozent der Border Collies mit einer normalen Cobalaminkonzentration ebenfalls Methylmalon-

säurewerte über dem definierten Referenzbereich auf. Es stellt sich deshalb die Frage, ob diese Hunde Träger eines genetischen Defektes sind. Möglicherweise tragen sie ein gesundes und ein krankes Gen, wobei das gesunde dominiert. Möglicherweise ist aber eine andere, unbekannt Ursache für die hohen Werte verantwortlich. Die Homozysteinkonzentration variierte dabei weniger stark und lag für die «gesunden» Border Collies im erwarteten Bereich.

### Welche Therapien sind möglich?

Bei einem Cobalaminmangel, der aufgrund einer anderen Erkrankung entstanden ist, wird vor allem diese behandelt. Dabei wird dem Hund Cobalamin zugeführt. Wichtig sind regelmässige Kontrollen. Nach der Genesung des Hundes und einer Normalisierung der Cobalaminwerte sind meist keine weiteren Vitamin-B<sub>12</sub>-Injektionen mehr notwendig. Es gibt aber auch Grunderkrankungen, die eine lebenslange Therapie erfordern. Dazu gehört beispielsweise die erwähnte Bauchspeicheldrüsenunterfunktion. Bei solchen Hunden muss das fehlende Enzym in Form eines Pulvers lebenslang ersetzt werden. Genauso sind auch regelmässige Vitamin-B<sub>12</sub>-Injektionen notwendig. Leidet das Tier unter einem angeborenen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, so benötigt es ebenfalls eine lebenslange Therapie. Da wir vermuten, dass aufgrund des genetischen Defektes kein Cobalamin aus der Nahrung aufgenommen werden kann, reicht es nicht, Vitamin B<sub>12</sub>-Tabletten zu verabreichen, sondern das Vitamin B<sub>12</sub> muss regel-

mässig unter die Haut gespritzt werden. Am Anfang benötigen die Hunde jede Woche eine Injektion, später sind Injektionen meistens nur noch alle 2–3 Wochen nötig. Wichtig ist jedoch, dass der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel regelmässig kontrolliert wird. Nur so ist gewährleistet, dass die Hunde ausreichend versorgt werden.

Noch kennt man die Langzeitfolgen eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels beim Hund nicht. In der Humanmedizin werden aber Demenz und Alzheimer mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel in Verbindung gebracht. Zusätzlich ertragen Menschen hohe Methylmalonsäurespiegel im Blut sehr schlecht, als Folge können neurologische Ausfallerscheinungen oder eine chronische Niereninsuffizienz auftreten. Die Auswirkungen beim Hund sind noch nicht bekannt. ●

### Die Autoren

Sabina Lutz, med. vet.; Peter H. Kook, Dr. med. vet.; Claudia E. Reusch, Prof. Dr. med. vet., Klinik für Kleintiermedizin, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich; Beat Bigler, Dr. med. vet., Labor Laupeneck, Bern; Adrian C. Sewell, Dr., Abteilung für Pädiatrie, Universität Frankfurt; Barbara Riend, Dr. med. vet., Institut für klinische Labordiagnostik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich.

Die Autoren bedanken sich herzlich bei der Albert-Heim-Stiftung für die finanzielle Unterstützung der Studie.

Dieser Artikel kann auch als PDF unter [www.albert-heim-stiftung.ch](http://www.albert-heim-stiftung.ch) heruntergeladen werden.