

Serum-Amyloid-A: bei Pferd und Katze ein sensibler Biomarker für Entzündungsreaktionen

Sowohl das Erkennen als auch das Monitoring von entzündlichen Prozessen stellt in der Veterinärmedizin oft eine Herausforderung dar. Klinische Symptome sind häufig unspezifisch und entzündliche Veränderungen im Organismus können anhand der allgemeinen klinischen Untersuchung nicht immer detektiert werden. Die Bestimmung von Serum-Amyloid-A (SAA) im Blut ermöglicht bei erhöhter Konzentration nicht nur die Feststellung einer systemischen Entzündung, sondern auch eine zuverlässige Verlaufs- und Therapiekontrolle, die sich als wichtiger Bestandteil in die klinische Untersuchung integrieren lässt.

Die Akute-Phase-Reaktion

Die Akute-Phase-Reaktion (APR) stellt eine Kaskade hochkomplizierter Reaktionen dar, die sofort nach Gewebeschädigung vom Organismus im Gang gesetzt wird. Dabei handelt es sich um einen angeborenen Abwehrmechanismus im Sinne einer unspezifischen Antwort auf Gewebeschädigungen. Ausgelöst wird die APR durch vielfältige Ursachen wie zum Beispiel bakterielle, virale und parasitäre Infektionen, Neoplasien, Traumata, Verbrennungen etc.

Geschädigte Zellen und Gewebe setzen Mediatoren (z. B. Arachidonsäure, Sauerstoffradikale u. a.) frei, die zur Aktivierung von Monozyten, Makrophagen und Stroma führen. Diese produzieren Entzündungsmediatoren, u. a. Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF- α , mit lokaler, parakriner und endokriner Wirkung, die die APR im Organismus verbreiten. Am Ende der Kaskade steht die Produktion der Akute-Phase-Proteine (APP) (Abb. 1). Ziel der APR ist es, die Ursache der Noxe zu beseitigen, den Heilungsprozess zu fördern und die Homöostase wiederherzustellen.

Die Akute-Phase-Proteine

Akute-Phase-Proteine (APP) werden hauptsächlich von Hepatozyten synthetisiert. Ihre Konzentration verändert sich im Rahmen der APR um mindestens 25 % zum Basalwert. APP erfüllen unterschiedliche Funktionen, wie z. B. Komplement-Aktivierung und Phagozytose durch Opsonisierung infektiöser Erreger, Chemotaxis von Monozyten, Neutrophilen und T-Zellen, Modulation der entzündlichen Reaktion u. a.

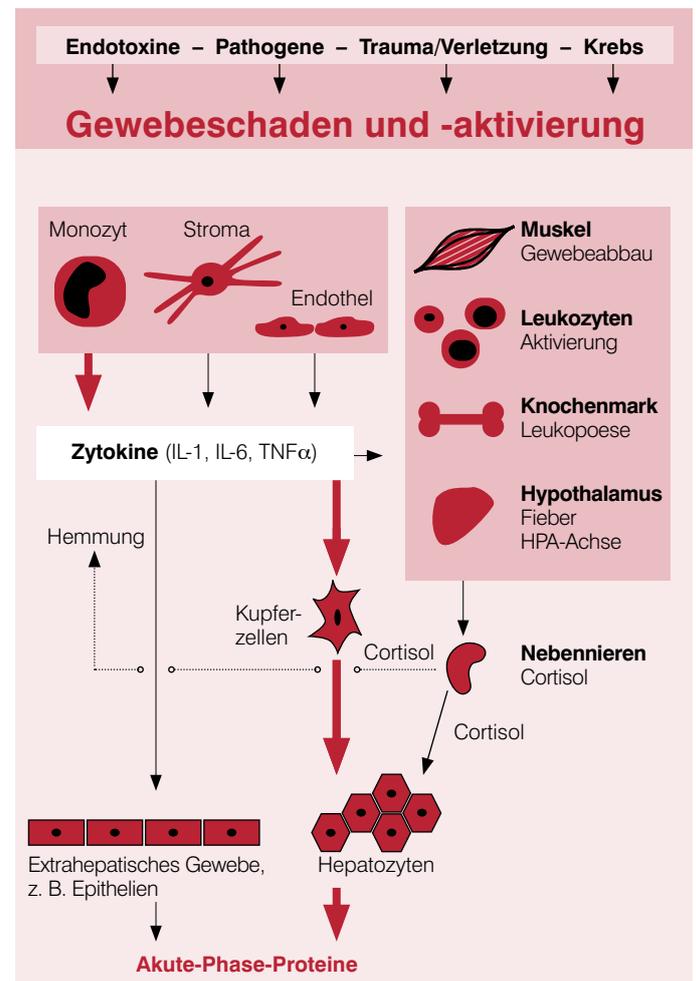


Abb. 1: Schema der Akute-Phase-Reaktion

Die Konzentration bestimmter APP kann im Rahmen der APR zu- oder abnehmen. Sie werden deshalb in positive und negative Akute-Phase-Proteine unterteilt. Je nach ihrer Dynamik und Serum-Konzentration im Rahmen der APR lassen sich die positiven APP weiter unterteilen (Tab. 1).

Ob die positiven Akute-Phase-Proteine als major oder moderate APP reagieren, ist je nach Tierspezies unterschiedlich! Serum-Amyloid-A gilt sowohl beim Pferd als auch bei der Katze als major APP.

Positive Akute-Phase-Proteine:

Konzentration im Blut steigt im Rahmen der APR. Zu dieser Gruppe gehören die meisten APP (Serum-Amyloid-A, Fibrinogen).

Major Akute-Phase-Proteine

- Beim gesunden Tier in sehr niedrigen Konzentrationen im Blut nachzuweisen.
- Im Rahmen der APR steigt Konzentration um das 10 bis 100-fache oder sogar 1000-fache, z. B. SAA bei Ktz., Pfd.
- Steigen innerhalb kurzer Zeit (ca. 12-24 h); fallen nach einigen Tagen wieder ab.

Moderate Akute-Phase-Proteine

- Sind beim gesunden Tier in bereits höheren Konzentration im Blut nachzuweisen.
- Im Rahmen der APR steigt Konzentration um das 2-10 fache, z. B. Fibrinogen
- Steigen langsamer an; bilden längeres Plateau aus.

Minor Akute-Phase-Proteine

Steigen < 2-fach

Negative Akute-Phase-Proteine - Konzentration im Blut sinkt im Rahmen der APR, z. B. Albumin

Tab. 1: Einteilung der Akute-Phase-Proteine

Akute-Phase-Proteine als Biomarker

Die Bestimmung von APP und anderen Parametern als Marker für die Beurteilung entzündlicher Prozesse wird in der Human- und Veterinärmedizin seit Jahren untersucht und eingesetzt.

Ein idealer Biomarker für Entzündungsreaktionen sollte:

- Eigenschaften aufweisen, die eine zuverlässige und zeitlich dynamische Beurteilung der Patienten ermöglichen.
- eine sehr niedrige Konzentration im Serum bei gesunden Tieren aufweisen und dabei möglichst nicht von intrinsischen Faktoren wie Geschlecht, Rasse beeinflusst werden.
- eine rasche und ausgeprägte, dem Verlauf der Entzündung angepasste, messbare Antwort anzeigen (= zuverlässiger Parameter für die Therapiekontrolle).
- einfach zu bestimmen sein.

Serum-Amyloid-A als Biomarker entzündlicher Prozesse

Serum-Amyloid-A (SAA) ist ein sensibler Biomarker im Blut bei Gewebeschäden und Entzündungsreaktionen. Die SAA-Konzentration zeigt ein sehr dynamisches Verhalten in Bezug auf Entzündungsgrad und Gewebeschädigung. Im Vergleich zu anderen APP, wie z. B. Fibrinogen, ist SAA als Entzündungsparameter besser geeignet, da es im Rahmen der APR zu einer schnelleren und ausgeprägteren Erhöhung der Konzentration kommt. Die Erhöhung steht dabei im direkten Verhältnis zum Ausmaß der Gewebeschädigung bzw. Entzündung und spiegelt deren Verlauf wider. Darüber hinaus hat SAA eine sehr kurze Halbwertszeit und wird bereits 30 Minuten bis zu 2 Stunden nach Synthese durch hepatische Clearance degradiert, so dass die Konzentration sehr schnell bereits zu Beginn der Genesung wieder absinkt. Bei einem Rezidiv oder sekundären Komplikationen (z. B. postchirurgischen Infektionen) steigt die SAA-Konzentration wieder an.

Das Ausbleiben einer Erhöhung der SAA-Konzentration schließt eine ernstzunehmende Erkrankung nicht aus!

Tab. 2 (Pferd) und Tab. 3 (Katze) zeigen eine Zusammenfassung der Erkrankungen und Störungen, bei denen eine erhöhte SAA-Konzentration festgestellt werden kann.

Serum-Amyloid-A beim Pferd

Erhöhung der SAA-Konzentration im Serum beim Pferd im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen und Prozesse	Erkrankung
Bakterielle Infektionen	Septische Arthritis Septikämie beim Fohlen Pneumonie (<i>Rhodococcus equi</i>) Druse Abszesse Postchirurgische Infektionen
Virale Infektionen	EHV-1 (Fohlen, erwachsene Pferde) Influenza-Virus
Magen-Darm-Trakt	Kolik Durchfall und Enteritis Peritonitis Parasitose
Reproduktiv	Geburt (physiologische Erhöhung bei der Mutterstute) Septischer Abort Abort unbekannter Genese
Fohlen (andere Ursachen)	Mekoniumverhalten Fehlanspassungssyndrom Schwere Geburt (traumatisch)
Post-Chirurgisch (durch den chirurgischen Eingriff bedingte Erhöhung ohne Komplikationen)	Kastration Laryngoplastie Ovariectomie Arthroskopie

Tab. 2

Bakterielle und virale Infektionen: Die SAA-Konzentration im Blut steigt bereits wenige Stunden nach Infektionsbeginn. Bei bakteriellen Infektionen scheint es zu einem höheren Anstieg zu kommen als bei viralen Infektionen. Über die Höhe des Anstiegs der SAA-Konzentration können keine Rückschlüsse auf den Erreger getroffen werden; eine Verlaufskontrolle der SAA-Bestimmungen ermöglicht aber ein Therapiemonitoring beim einzelnen Patienten. Darüber hinaus kann im Rahmen seuchenhafter Infektionen (EHV, *S. equi equi*) im Stall die Bestimmung von SAA für die Identifizierung subklinisch infizierter Tiere herangezogen werden. Bei fokalen Entzündungen (z. B. intraabdominale Abszesse) kann die Konzentration von SAA u. U. im Normbereich bleiben.

Neonatale Erkrankungen: Die Konzentration von SAA im Blut neugeborener Fohlen kann sowohl im Zuge von akuten und chronischen Infektionen als auch von Septikämien signifikant ansteigen. Allerdings gibt es widersprüchliche Berichte bezüglich der SAA-Konzentration im Rahmen eines fehlerhaften passiven Transfers, Isoerythrolyse, Fehlanpassungssyndrom und Mekoniumverhaltens. Bei fokalen Infektionen (z. B. umbilikale Abszesse) kann die Konzentration von SAA im Normbereich bleiben.

Chirurgische Eingriffe: Eine postoperative biphasische Erhöhung von SAA ist beim Pferd nachgewiesen. Die Länge der Inzision und der Grad der chirurgisch bedingten Gewebeschädigungen beeinflussen die physiologische entzündliche Reaktion. Nach einer Kastration wird die höchste SAA-Konzentration zwei bis drei Tage post operativ beobachtet, wobei eine zweite Erhöhung am 4. oder 5. Tag auftreten kann. Eine lange persistierende Erhöhung der SAA-Konzentration kann für eine postoperative Infektion sprechen.

Atemwegserkrankungen: Erhöhungen der SAA-Konzentration sind im Rahmen infektiöser Erkrankungen der Atemwege beim Pferd nachgewiesen worden (Tab. 2). Es ist jedoch unklar, ob allergische oder immunmedierte Atemwegserkrankungen mit einer Erhöhung von SAA einhergehen.

Amyloidose: Rezidivierende entzündliche Prozesse mit einhergehenden Erhöhungen der SAA-Konzentration können zur reaktiven systemischen Amyloidose führen. Diese Erkrankung kann einen fatalen Verlauf haben.

Die Sezernierung der APP (z. B. SAA) ist eine unspezifische Reaktion im Rahmen der APR. Die Bestimmung der SAA dient dem Monitoring der Entzündungsreaktion im Körper; dies ermöglicht aber keine Stellung einer spezifisch ätiologischen Diagnose.

In der Rekonvaleszenzphase sollte vermieden werden, dass Pferde wieder im Sport eingesetzt werden, wenn sich die SAA-Konzentration noch nicht im Normbereich befindet.

Welche Faktoren können die Konzentration von SAA beim gesunden Pferd beeinflussen?

Geschlecht: Die SAA-Konzentration wird beim Pferd nicht vom Geschlecht beeinflusst.

Alter: Grundsätzlich hat das Alter keinen Einfluss auf die SAA-Konzentration beim Pferd. Allerdings gibt es Berichte mit unterschiedlichen Angaben bezüglich einer leichten Erhöhung innerhalb der ersten 2 Lebenswochen beginnend 72 Stunden

nach der Geburt, vermutlich durch mit der Geburt verbundene entzündliche Prozesse aufgrund körperlicher Anstrengung und auch durch die Aufnahme von SAA über das Kolostrum. Leichte Erhöhungen der SAA-Werte sind bei Neonaten im o. g. Zeitraum deswegen kritisch zu betrachten; die Bestimmung von SAA in regelmäßigen Abstände kann hilfreich sein, eine bessere Einschätzung des Gesundheitsstatus des Fohlens zu erreichen.

Trächtigkeit: Die SAA-Konzentration der Stute kann physiologischerweise zum Ende der Trächtigkeit leicht steigen. Diese sinkt wieder nach ca. 1 Monat post partum. Die SAA-Konzentrationen kann nicht für die Trächtigkeitsdiagnose benutzt werden.

Serum-Amyloid-A bei der Katze

Infektionen: Unabhängig vom auslösenden Agens können bei Infektionen sehr hohe SAA-Konzentrationen bei Katzen ausgemacht werden. Auch wenn davon auszugehen ist, dass bei bakteriellen Infektionen höhere Anstiege als bei viralen Erkrankungen zu verzeichnen sind, wurden besonders deutliche Erhöhungen bei Katzen mit klinisch manifester Feliner Infektioser Peritonitis nachgewiesen.

Entzündungen: Sowohl in experimentellen Studien (Induktion einer systemischen Entzündung) als auch in klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass verschiedene, systemische Entzündungen zu einer deutlichen Erhöhung der SAA-Konzentration bei Katzen führen. In einem Fallbericht einer Katze mit akuter, nekrotisierender Pankreatitis korrelierte der SAA-Spiegel mit dem klinischen Verlauf beziehungsweise dem Rezidiv der Erkrankung und war der Gesamtleukozytenzahl und der fTLI als Parameter zur Beurteilung des aktuellen Zustandes des Patienten überlegen. Nur geringe oder keine Anstiege der SAA-Konzentration zeigen Patienten mit Gastroenteritis und Bronchopneumonie.

Erhöhung der SAA-Konzentration im Serum bei Katzen im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen und Prozesse	
Erkrankung	
Entzündung	Pankreatitis Trauma/Verletzung OP
Experimentell	Bakterielle Lipopolysaccharide, Terpentinöl
Virale Erkrankung	FIP
Neoplasie	Rundzelltumor Malignes Mesotheliom Karzinom Sarkom
Endokrinopathie	Hyperthyreoidismus Diabetes mellitus
Andere	Polyzystische Erkrankung Chronische Nierenerkrankung FLUTD

Tab. 3



Allerdings sind die Fallzahlen zu gering, um generelle Aussagen zu treffen. Eine mögliche fokale Ausbildung oder die Chronizität der Erkrankungen könnten ursächlich sein. Bei entzündlichen Lebererkrankungen geht man davon aus, dass das Fehlen eines deutlichen Anstieges der SAA-Konzentration auch auf einer eingeschränkten Syntheseleistung beruht.

Neoplasien: Einige Katzen mit neoplastischen Erkrankungen reagieren mit deutlichen SAA-Anstiegen. Dies wurde für Karzinome, Sarkome, malignes Mesotheliom und Lymphom bewiesen.

Chirurgische Eingriffe: Untersuchungen an Katzen, bei denen die genaue Art der Kastration nicht spezifiziert wurde beziehungsweise Katzen, die einer Ovariohysterektomie unterzogen wurden, verzeichnen einen SAA-Konzentrationsanstieg zwischen drei bis sechs (bzw. bis acht) Stunden post OP. Der Höchstwert wurde 21-24 Stunden und 48 Stunden respektive nach der Operation gemessen; danach fiel die Konzentration wieder ab und lag am vierten Tag post OP im Normbereich. Es ist davon auszugehen, dass auch bei der Katze eine lange persistierende Erhöhung der SAA-Konzentration für eine postoperative Infektion oder Komplikation sprechen kann.

Andere: Erhöhungen der Konzentration von SAA bei Katzen konnten auch bei Endokrinopathien (z. B. Hyperthyreose, Diabetes mellitus) und anderen nicht-entzündlichen Erkrankungen (chronische Nierenerkrankung, Polycystic Kidney Disease (PKD)) festgestellt werden. Man geht davon aus, dass der Anstieg der SAA-Konzentration eigentlich durch zugrundeliegende Infektionen und/oder Gefäßendothelschäden bedingt ist. In der Humanmedizin wurden erhöhte Interleukin-6-Spiegel bei hyperthyreoten Patienten und Patienten mit PKD festgestellt. Darüber hinaus ist bekannt, dass SAA nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Organen, wie den Nieren und der Schilddrüse, freigesetzt wird.

Autoren

**Dr. med. vet.
Anastasios Moschos,**
Key Account Manager Pferd,
Scientific Consultant,
FEI-Tierarzt,
IDEXX Laboratories

**Dr. med. vet.
Stephanie Nather**
FTÄ für Kleintiere, Key Account
Manager Kleintier,
Scientific Consultant,
IDEXX Laboratories

Literatur auf Anfrage, E-Mail an marketing-germany@idexx.com

Amyloidose: SAA gilt als Vorläufer des α -Amyloid und spielt eventuell bei der Entwicklung einer systemischen Amyloidose eine Rolle. In einer älteren Studie konnten bei Abessinierkatzen mit familiärer Amyloidose höhere SAA-Konzentrationen nachgewiesen werden als bei gesunden Abessinierkatzen oder kranken Katzen anderer Rassen.

Welche Faktoren können die Konzentration von SAA bei gesunden Katzen beeinflussen?

Geschlecht: Zur Beeinflussung der SAA-Konzentration durch das Geschlecht gibt es widersprüchliche Ergebnisse. In den meisten Studien konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden oder wurde nicht explizit untersucht. Eine einzige Studie ergab höhere SAA-Serumspiegel bei erkrankten, weiblichen Tieren. Rückschlüsse auf generell höhere Konzentrationen bei weiblichen, gesunden Katzen sollten nicht gezogen werden.

Alter und Rasse: In einer Studie konnten höhere SAA-Konzentrationen bei älteren Katzen (> 5 Jahre) im Vergleich zu jüngeren, gesunden Katzen dargelegt werden. Allerdings wurde der Gesundheitsstatus nur anhand der Vorgeschichte und der klinischen Untersuchung ausgemacht, so dass die Autoren einräumen müssen, dass die erfassten Konzentrationsunterschiede auch aufgrund einer höheren Inzidenz subklinischer Erkrankungen in der Gruppe der älteren Tiere bedingt sein konnten. Ob rasseabhängige Unterschiede in der Konzentration von SAA bei gesunden Katzen vorliegen, wurde bisher nicht untersucht.

Trächtigkeit: Untersuchungen der SAA-Konzentration während verschiedener Trächtigkeitsstadien der Katze liegen derzeit noch nicht vor.

Untersuchung auf Serum-Amyloid-A bei IDEXX

Spezies: Katze, Pferd

Material: 0,3 ml Serum

US-Dauer: 1 Tag nach Eingang der Probe im Labor

Methode: Turbidimetrie

Erhältlich als Einzel-, für die Katze auch als Ergänzungstest.

Für beide Spezies finden Sie die Untersuchung auch auf dem Follow-up-Schein 2015 / Follow-up-Schein Pferd 2015 für Gerätenutzer.