

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Cobalaminmangel bei Hund in Katze

Hanisch, Franziska

2018-10

---

Hanisch , F , Toresson , L & Spillmann , T 2018 , ' Cobalaminmangel bei Hund in Katze ' ,  
Tierärztliche Praxis. , vol. 46 , no. 5 , pp. 309-314 . <https://doi.org/10.15654/TPK-180458>

---

<http://hdl.handle.net/10138/324061>

<https://doi.org/10.15654/TPK-180458>

---

acceptedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

## Cobalaminmangel bei Hund und Katze

### Zusammenfassung:

Cobalamin ist ein Vitamin der B-Gruppe und als Co-Faktor an Stoffwechselabläufen wie der Nucleinsäuresynthese, der Aminosäuresynthese und dem Zitratzyklus beteiligt. Da Cobalamin von Säugetieren nicht selbst synthetisiert werden kann, sind sie auf die Zufuhr über Nahrungsmittel angewiesen. Die Resorption des Vitamins setzt bei Hund und Katze ein funktionales, exokrines Pankreas voraus, erstreckt sich über Magen und Duodenum bis hin zum Ileum und stellt einen äußerst komplexen Prozess dar. Somit kann eine Fülle gastrointestinaler Erkrankungen wie z.B. chronische Enteropathien, intestinales Lymphom oder exokrine Pankreasinsuffizienz zur Hypocobalaminämie führen. Ferner konnte bei einigen Hunderassen (Riesenschnauzer, Border Collie, Australian Shepherd und Beagle) auch ein primärer, hereditärer Cobalaminmangel (Imerslund-Gräsbeck Syndrom) nachgewiesen werden. Klinische Symptome einer Hypocobalaminämie können Inappetenz, Erbrechen, Diarrhoe, Wachstumsstörungen und neuronale Defizite sein. Auch labordiagnostische Veränderungen wie nicht-regenerative Anämie, Leukopenie, Hypoglykämie und Hyperammonämie wurden beschrieben. Bei Verdacht eines Cobalaminmangels wird die Vitaminkonzentration bei Hund und Katze üblicherweise mittels Immunoassay im Blut gemessen. Da jedoch Differenzen zwischen Blut- und Zellgehalt des Vitamins existieren können, ist die isolierte Cobalaminmessung in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Therapie ist in erster Linie abhängig von der Primärerkrankung, mit dem Ziel die Ursache der Hypocobalaminämie zu beseitigen. Oftmals ist das Ansprechen auf eine Therapie der gastrointestinalen Erkrankung jedoch erst erfolgreich wenn Cobalamin additiv parenteral oder oral supplementiert wird. Beim hereditären Imerslund-Gräsbeck Syndrom ist die regelmäßige und lebenslange Substitution essentiell.

Schlüsselwörter: Vitamin B12, Hypocobalaminämie, Imerslund-Gräsbeck Syndrom, hereditärer Cobalaminmangel, Methylmalonsäure, Homozystein

Englischer Titel: Cobalamin deficiency in dogs and cats

Summary:

Cobalamin is a member of the B-group of vitamins and a cofactor for metabolic processes like nucleic acid synthesis, amino acid synthesis, and the citric acid cycle. Mammals are unable to synthesize cobalamin and therefore rely on adequate food intake. Cobalamin absorption is a complex process in the stomach, duodenum, and ileum, requiring an intact exocrine pancreas. Thus, a great number of gastrointestinal diseases like chronic enteropathies, intestinal lymphoma, or exocrine pancreatic insufficiency can lead to hypocobalaminemia. Furthermore, some dog breeds (Giant Schnauzer, Border Collie, Australian Shepherd Dog, and Beagle) can have a primary, hereditary cobalamin deficiency (Imerslund-Gräsbeck syndrome). Clinical signs of cobalamin deficiency can be anorexia, vomiting, diarrhoea, failure to thrive, and neuropathies. Laboratory findings like non-regenerative anemia, leukopenia, hypoglycemia, and hyperammonaemia have also been described. When hypocobalaminemia is suspected, usually in dogs and cats, the cobalamin concentration is measured by immunoassay. Nonetheless it is possible that there are differences in the concentration of cobalamin in blood and cells. Necessary is the therapy of a possible primary disease to eliminate the cause of the hypocobalaminemia. But equally important is the additional oral or parenteral cobalamin supplementation to treat gastrointestinal diseases successfully. In Imerslund-Gräsbeck syndrome, a regular and lifelong cobalamin supplementation is essential. keywords: vitamin B12, hypocobalaminemia, Imerslund-Gräsbeck syndrome, hereditary cobalamin deficiency, methyl malonic acid, homocysteine

## Einleitung

Cobalamin (Vitamin B12) ist ein wasserlösliches Vitamin und ein essentieller Co-Faktor bei vielen Stoffwechselfvorgängen innerhalb der Zelle. Hierzu zählen Nukleinsäuresynthese, Fett- und Aminosäuremetabolismus, Zitronensäurezyklus, Hämatopoese und Funktionserhaltung von intestinalen Epithelzellen und Nervenzellen (40). Da Hund und Katze Cobalamin nicht selbst synthetisieren können, sind sie von einer ausreichenden Nahrungszufuhr abhängig. Im Rahmen einer ausgewogenen Fütterung mit tierischen Proteinen entsteht in der Regel keine ernährungsbedingte Unterversorgung. Weitaus häufiger ist ein Mangel die Folge einer Störung der komplexen Absorptionsmechanismen von Cobalamin im Gastrointestinaltrakt.

## Absorption von Cobalamin

In der Nahrung an Proteine gebundenes Cobalamin wird im Magen mit Hilfe der gastrin-induzierten Magensäure abgespalten (11), um gleich darauf an das Transportprotein Haptocorrin (R-Protein) gebunden zu werden, das sich im Magensaft und im Speichel befindet (2). In dieser Form gelangt es in das Duodenum, wo es mit Hilfe von pankreatischen Proteasen erneut freigesetzt wird. Im nächsten Schritt erfolgt die Komplexbildung mit dem Intrinsic Factor (IF). Der IF-Cobalamin-Komplex wird im Anschluss in das Ileum transportiert und an dort befindliche Rezeptoren der Bürstensaummembran angelagert. Diese speziellen Cubam – Rezeptoren bestehen aus den Untereinheiten Cubilin und Amnionless (15) und ermöglichen die ileale, Rezeptor-vermittelte Endozytose von Cobalamin in die Bürstensaumzelle und von dort aus in das Blut (Abb. 1). Im Blut befindliches Cobalamin wird zum weiteren Transport an Holotranscobalamin gebunden (2). Ursachen eines Cobalaminmangels

Auf Grund des komplexen Resorptionsmechanismus über mehrere Abschnitte des Gastrointestinaltrakts kann die Versorgung mit Cobalamin durch viele Faktoren gestört sein. Dazu gehören insbesondere Pankreaserkrankungen, Erkrankungen des Darms oder angeborene Funktionsstörungen der Cubam-Rezeptoren (40). Das Pankreas ist beim Hund Hauptbildungsort - nur ein geringer Anteil wird im Magen synthetisiert (4) - und bei der Katze alleiniger Bildungsort des Intrinsic Factors (14), so dass es bei einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (z.B. Pankreatitis, exokrine Pankreasinsuffizienz [EPI],) zu einem Mangel an IF und folglich Cobalamin kommen kann (4, 25, 29). Des Weiteren kann eine gestörte Absorptionsfähigkeit der ilealen Bürstensaummembran (chronische gastrointestinale

Erkrankung, intestinales Lymphom, Ileumresektion, etc.) zu einer Hypocobalaminämie führen (38). Theoretisch können auch Dysbiosen, bei denen ein erhöhter Verbrauch des Vitamins durch Cobalamin-bindende Bakterien (*Bacteroides* spp., *Clostridium*) möglich ist, für einen Mangel ursächlich sein (38). Bei einigen Hunderassen gibt es erblich bedingte Störungen der membranständigen Cubam - Rezeptoren im Ileum (5, 10, 13, 17, 18, 21, 23, 32). Grund hierfür sind Mutationen auf verschiedenen Exonen, die zum Funktionsverlust von einem der beiden Untereinheiten (Cubilin und Amnionless) führen (16, 23). Rassen, bei denen solch eine Mutation auf einem definierten Exon nachgewiesen werden konnte, sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt (Tab. 1). Bei allen Rassen handelt es sich um einen autosomal - rezessiven Erbgang, in dessen Folge es schon im Welpen- oder Junghundalter zu einem massiven Cobalaminmangel kommen kann. Derartige Mutationen wurden von den Wissenschaftlern Imlerslund und Gräsbeck unabhängig voneinander schon einige Jahre zuvor beim Menschen nachgewiesen (20, 24). In Analogie zum Menschen wird auch beim Hund dieser frühe hereditäre Cobalaminmangel als Imlerslund-Gräsbeck Syndrom (IGS) bezeichnet. Eine weitere Form des familiären Cobalaminmangels konnte beim Chinese Shar Pei festgestellt werden. Allerdings zeigen die betroffenen Hunde vorrangig gastrointestinale Störungen wie Dünndarmdiarrhoe und Gewichtsverlust oder bleiben sogar subklinisch. Ferner sind sie bei Auftreten einer klinischen Symptomatik deutlich älter (21). Auch ist der hierfür verantwortliche pathogene Mechanismus bisher noch ungeklärt. Bei Katzen gibt es bislang keinen Hinweis auf einen rassebedingten, erblichen Cobalaminmangel (40).

#### Klinische Symptome & Laborwertveränderungen

Die Symptome eines hereditären Cobalaminmangels im Sinne des Imlerslund-Gräsbeck Syndroms zeigen sich bei Riesenschnauzer, Australian Shepherd und Beagle schon in den ersten Lebensmonaten. Die Welpen leiden an Wachstumsstörungen, Inappetenz, Lethargie, Erbrechen, Diarrhoe und peripheren und/oder zentralen Neuropathien (10, 17, 18, 32). Fallberichten zu Folge können die Entwicklungsstörungen schon im Alter von 8 - 12 Wochen auftreten und unbehandelt zum Tod führen (17). Eine Symptomatik vor der 8. Lebenswoche wurde bisher nicht in der Literatur beschrieben, sodass von fetalen Cobalaminreserven ausgegangen wird, welche noch frühere klinische Symptome verhindern. Unterschiede gibt es beim IGS des Border Collies im Vergleich zu den anderen Rassen. Hier zeigen sich genannte klinische Symptome in der Regel erst im frühen Erwachsenenalter und sind oftmals

schwächer ausgeprägt (32). Differentialdiagnosen, die bei Jungtieren mit entsprechender Symptomatik ausgeschlossen werden müssen sind u.a. portosystemischer Shunt, kongenitale Hypothyreose, Thiaminmangel und Infektionskrankheiten wie Toxoplasmose, Neosporose, Staupe, Parvovirusinfektion und intestinale Parasitosen. Labordiagnostische Veränderungen eines hereditären Cobalaminmangels sind Ausdruck einer gestörten Hämatopoese (nicht-regenerative Anämie, Neutropenie, Hypersegmentation) sowie sekundären metabolischen Störungen (Hypoglykämie, Hyperammonämie, Hypoproteinämie, Erhöhung der Aspartat-Amino-Transferase, Proteinurie (17, 18, 32). Allerdings sind nicht bei jedem Patienten oben genannte labordiagnostische Veränderungen anzutreffen. Die eventuell vorhandene milde Proteinurie ist Folge der gestörten Rezeptorfunktion der Cubilin – Untereinheit. Diese befindet sich nicht nur im Ileum, sondern auch in den proximalen Nierentubuli und verursacht selbst bei erfolgreicher Cobalaminsupplementierung eine anhaltende Proteinurie (17). Ist der Cobalaminmangel Folge einer anderen Erkrankung (EPI, chronische Enteropathie, Lymphom) treten die gastrointestinalen Symptome und labordiagnostischen Veränderungen der Primärerkrankung in den Vordergrund, wobei eine Differenzierung oft schwierig ist.

## Diagnostik

Ein Mangel an Cobalamin führt auf zellulärer Ebene zu einer Einschränkung der von ihm abhängigen Enzyme. Innerhalb der Mitochondrien ist Cobalamin essentieller Co-Faktor für die Methylmalonyl-CoA-Mutase (36), welche Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA umwandelt, so dass dieses in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden kann (6). Im Zytosol ist es essentiell für die Methylenisierung von Homocystein zu Methionin mittels Methioninsynthase (Abb. 2+3). Liegt ein Cobalaminmangel vor, werden alternative Stoffwechselwege bedient, welche wiederum zu einer Akkumulation von überschüssigen Substanzen führen. So kommt es bei reduzierter Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase zu einer Ansammlung von Methylmalonyl-CoA und im Weiteren zu einem Überschuss an Methylmalonsäure (MMA) im Blut und Urin (6, 36). Eine Störung der Methioninsynthasefunktion führt zu einer Akkumulation von Folsäure und beim Hund zudem zu einer Hyperhomocysteinämie. Ein Anstieg dieser alternativen Stoffwechselprodukte kann daher zur Diagnostik eines Cobalaminmangels genutzt werden

(39). So wurde in einer Studie an 555 Hunden ein signifikant linearer Bezug zwischen der Konzentration von MMA und Cobalamin festgestellt. 46% der untersuchten Tiere mit Hypocobalaminämie (verwendeter Referenzbereich 251 – 908 ng/L) zeigten hier auch einen erhöhten MMA-Gehalt (verwendeter Referenzbereich 414,7 – 1192,5 nmol/L) (6). Noch höher war die Prävalenz bei 206 untersuchten Katzen. Hier wiesen 68,4% der Tiere mit Hypocobalaminämie (verwendeter Referenzbereich 290 – 1500 ng/L) erhöhte MMA-Konzentrationen (definiert als MMA > 867 nmol/l) auf (39). Da eine isolierte Cobalaminmessung nur den Gehalt des Vitamins im Blut widerspiegelt - nicht aber innerhalb der Zelle - kann es zu einer Fehleinschätzung der Versorgungslage kommen. Zum einen kann bei normalem Cobalaminwert im Blut dennoch ein Mangel am eigentlichen Wirkungsort vorliegen und zum anderen können zelluläre Reserven eine unzureichende Cobalaminversorgung temporär ausgleichen (37). Methylmalonsäure, deren Wert vom zellulären Cobalamingehalt abhängig ist, eignet sich aus diesem Grund besser um einen relevanten Cobalaminmangel zu detektieren. Mögliche Gründe für einen Anstieg der MMA bei normalem Cobalaminwert kann ein fehlerhafter Transport in die Zelle (40) oder eine ungenügende Aktivität des Cobalamins sein. In der Humanmedizin wird daher regelmäßig auch das Transportprotein Holotranscobalamin (Holo-Tc) gemessen, welches das biologisch aktive Cobalamin enthält. Zusammen mit dem inaktiven Cobalaminanteil, der an Haptocorrin gebunden ist, ergibt sich so der Gesamtcobalaminwert. Da nur die aktive Form in die Zelle gelangt und dort Stoffwechselprozessen zur Verfügung steht, ist die Messung von Holo-Tc ein besser geeignetes Diagnostikum als die Gesamtcobalaminmessung (33). Bisher existieren jedoch noch keine Daten zur Verwendung von Holotranscobalamin-Assays in der Veterinärmedizin (40). Die MMA hingegen kann mittels Gaschromatographie auch bei Hund und Katze im Blut oder Urin gemessen werden (7, 36, 39, 49). Einschränkungen hierbei sind jedoch eine mögliche Erhöhung der MMA-Konzentration bei bestehender Niereninsuffizienz (6), Dehydratation, einer abnormalen Aktivität der hepatischen Methylmalonyl-CoA-Mutase (9) und eventuelle rassespezifische Unterschiede. So konnten im Urin gesunder Border Collies deutlich höhere MMA-Konzentrationen gemessen werden als bei gesunden Vergleichshunden anderer Rassen (6). Nachteile der MMA-Messung sind die geringere Verfügbarkeit und deutlich höhere Kosten im Vergleich zur Cobalaminmessung. Auf Grund dessen wurde in einer Studie von 2013 mit Hilfe erhöhter MMA-Konzentrationen (definiert als > 1343 nmol/L) ein Cobalamingrenzwert definiert. Laut Autoren kann bei einer

Cobalaminkonzentration < 209 ng/L im Blut von einem Mangel ausgegangen werden und eine Messung der MMA ist somit nicht erforderlich (49). Homocystein kann als Diagnostikum beim familiären Cobalaminmangel des Chinese Shar Pei herangezogen werden (22), allerdings erst nach Ausschluss weiterer Erkrankungen wie Nephropathien, Kardiopathien, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) und Hypothyreose (19, 34, 35). Neben diesen in der Veterinärmedizin untersuchten Erkrankungen mit Einfluss auf die Homocysteinkonzentration konnten beim Menschen weitere korrelierende Faktoren nachgewiesen werden. Hierzu zählen beispielsweise Lebererkrankungen, maligne Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und Medikamente wie Antikonvulsiva oder Cyclosporine (28). Bei der Katze ist Homocystein als Diagnostikum ungeeignet (36).

## Therapie

Die Therapie der Hypocobalaminämie ist abhängig von der Ursache bzw. der Primärerkrankung. Liegt ein Mangel in der Futtermittelration vor, sollte dieser selbstverständlich behoben werden. Der Bedarf an Cobalamin richtet sich hierbei unter anderem nach der Tierart und der Stoffwechselsituation des jeweiligen Tieres. So benötigen Katzen beispielsweise im Wachstum 1,0 µg/kg KM, hingegen in der Erhaltung nur 0,28 µg/kg KM (39). Bei Hunden liegt der Bedarf im Vergleich dazu etwas höher – 1,27 µg/kg KM im Wachstum und 0,47 µg/kg KM während der Erhaltung (41). Proteinquellen mit einem hohen Cobalamin-Gehalt sind Leber (Schwein 39 µg/100g, Huhn 25 µg/100g), Fisch (Thunfisch 4,25 µg/100g, Seelachs 3,4 µg/100g) und Muskelfleisch. Liegt eine Primärerkrankung dem Vitaminmangel zu Grunde muss diese entsprechend den Therapieempfehlungen behandelt werden. Insbesondere bei EPI und chronischer Enteropathie sollte Cobalamin jedoch immer mitbestimmt und gegebenenfalls substituiert werden, da es für die Regeneration und die Funktionsfähigkeit der intestinalen Epithelzellen essentiell ist. So konnte bei Katzen mit Hypocobalaminämie in Folge gastrointestinaler Störungen unterschiedlicher Genese während einer Cobalaminsubstitution eine deutliche Gewichtszunahme und signifikante Besserung der klinischen Symptomatik beobachtet werden (37, 26). Andererseits kann ein zusätzlicher Mangel an Cobalamin die Prognose der Grunderkrankung und das Ansprechen auf eine Therapie deutlich verschlechtern (1, 3, 47). Die Substitution von Cobalamin bei der Katze wird bei einer Blutkonzentration < 209 ng/L empfohlen (49), beim Hund ist die Supplementation bei klinischen Symptomen und einer Konzentration < 350 ng/L angeraten



(7). Die Cobalamindosis richtet sich hierbei nach dem Gewicht des Tieres (Tab.2) und folgt einem mehrwöchigen Therapieschema mit parenteraler oder oraler Applikation von Cobalaminpräparaten. Eine allgemein anerkannte Richtlinie sowohl zur parenteralen als auch zur oralen Therapie existiert für Hund und Katze bisher nicht. Die Empfehlungen beruhen vorrangig auf empirischen Erfahrungen, mit Ausnahme je einer Studie zur parenteralen Gabe beim kaninen IGS und zur oralen Therapie beim Hund (31, 46). Bei einer Therapievariante der parenteralen Gabe wird in den ersten 6 Wochen Cyanocobalamin (alternativ Hydroxycobalamin oder Adenosylcobalamin) 1x wöchentlich subkutan appliziert. Im Anschluss erfolgt die Injektion noch 3x im 2-wöchigen Abstand und dann erneut einmalig nach 4 Wochen. Eine weitere Cobalaminessung wird 4 Wochen nach der letzten Injektion durchgeführt (38). Liegt der gemessene Wert im Referenzbereich erfolgt anschließend eine monatliche Injektion; liegt er oberhalb des Referenzbereiches wird die Supplementation reduziert und in regelmäßigen Abständen an Hand der Cobalaminkonzentration im Blut das individuelle Dosierungsschema angepasst. Hier muss berücksichtigt werden, dass auch die äußeren Bedingungen und die Dauer der Probenlagerung Einfluss auf den Cobalaminwert haben können (27). Beschriebenes Schema wird auch beim kaninen IGS angewandt, wobei sich in einer Studie aus 2018 eine intramuskuläre Applikation von Hydroxycobalamin im 2-monatigen Abstand als ebenso erfolgreich erwies (31). In den letzten Jahren konnte zudem gezeigt werden, dass eine orale Gabe von Cobalamin ebenfalls zu einer erfolgreichen Supplementierung des Cobalaminspiegels bei Hund und Katze führt (44, 45, 46). So erhielten Hunde mit chronischer Enteropathie und niedriger Cobalaminkonzentration in Abhängigkeit von ihrem Körpergewicht täglich 0,25 – 1 mg Cyanocobalamintabletten, woraufhin der Cobalamingehalt im Blut signifikant anstieg (44, 46). Vergleichbare erfolgreiche Ergebnisse zeigte eine Studie an Katzen mit gastrointestinaler Erkrankung und niedriger Cobalaminkonzentration (45). Auch hier führte eine tägliche Applikation von 0,25 mg Cyanocobalamin in Tablettenform zu einem signifikanten Anstieg im Blut. Eine mögliche Erklärung für den Erfolg der oralen Therapie liefern Studien aus der Humanmedizin. In diesen konnte gezeigt werden, dass neben der ilealen, Rezeptor-vermittelten Hauptresorption circa 1 % des freien Cobalamins unabhängig vom IF passiv über den gesamten Darm absorbiert werden (8). Ein ähnlicher alternativer Resorptionsweg wird bei Hund und Katze vermutet. Werden demnach hohe Dosen des Cobalaminpräparates oral verabreicht, kann – sofern kein hereditärer Cobalaminmangel vorliegt - die passiv

absorbierte Menge genügen, um die Cobalaminspeicher aufzufüllen und eine Normocobalaminämie zu erreichen (44, 46). Vorteile einer oralen Cobalaminsubstitution sind vor allem das Ausbleiben der gelegentlich schmerzhaften Injektion, deutlich günstigere Medikamentenkosten, die einfache Anwendbarkeit durch den Besitzer und somit eine Stressreduktion für Mensch und Tier (44).

Interessenkonflikt:

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abb. 1 Graphische Darstellung des Resorptionsprozesses von Cobalamin bei Hund und Katze. Nach Suchodolski und Steiner 2003 (43).

Fig. 1 Schematic presentation of the process of absorption of cobalamin in dogs and cats. Reproduced from Suchodolski and Steiner 2003 (43).

Tab. 1 Erstbeschreibung der Hunderassen mit Imerslund-Gräsbeck Syndrom

Table 1 Initial description of dogs with Imerslund-Gräsbeck syndrome.

Abb. 2 Darstellung der cobalaminabhängigen Bildung von Succinyl-CoA mittels der Methylmalonyl-CoA-Mutase, mit anschließender Einschleusung in den Zitratzyklus (36)

Fig. 2 Diagrammatic presentation of cobalamin-dependent formation of succinyl-CoA by Methylmalonyl-CoA mutase, which enters the tricarboxylic acid circle (36).

Abb. 3 vereinfachte schematische Darstellung der Aminosäuresynthese mittels der cobalaminabhängigen Methioninsynthase (36)

Fig. 3 simplified diagrammatic representation of amino acid synthesis by cobalamin-dependent Methionin Synthase (36).

Tab. 2 Dosierungsempfehlung für die wöchentliche subkutane Cyanocobalaminapplikation in Abhängigkeit vom Körpergewicht (40)

Table 2 Recommendation of the weekly subcutaneous cobalamin supplementation depending on body size (40).

Tab. 1

Rasse	mutierte Untereinheit	Erstbeschreibung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesenschнауzer</li> <li>• Border Collie</li> <li>• Beagle</li> <li>• <u>Australian Sheperd</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Amnionless</u></li> <li>• Cubilin</li> <li>• <u>Cubilin</u></li> <li>• <u>Amnionless</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fyfe et al., 1989</li> <li>• Morgan and <u>McConnell</u>, 1999</li> <li>• <u>Fordyce et al.</u>, 2000</li> <li>• He et al., 2005</li> </ul>

Tab. 2

Gewicht in kg	Cobalamin in µg per Spezies	
	Hund	Katze
< 5	250	250
5 - 10	500	

10 - 20	600	
20 - 30	800	
30 - 40	1000	
40 - 50	1200	
> 50	1500	

#### Literaturverzeichnis:

1. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: Evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 700.
2. Banerjee R. B12 Trafficking in Mammals: A Case for Coenzyme Escort Service. *ACS Chem Biol* 2006; 1: 149-159.
3. Batchelor DJ, Noble PM, Taylor RH, Cripps PJ, German AJ. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: Prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 54.
4. Batt RM, Horadagoda NU, McLean L, Morton DB, Simpson KW. Identification and characterization of a pancreatic intrinsic factor in the dog. *Am Journal Physiol* 1989; 256: 517-523.
5. Battersby IA, Giger U, Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border Collie. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 392-395.
6. Berghoff N, Suchodolski JS, Steiner JM. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. *Vet J* 2012; 191: 306-311.
7. Berghoff N, Parnell NK, Hill SL, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Am J Vet Res* 2013; 74: 84-89.

8. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta med Scand* 1968; 184: 247-258.
9. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology* 2003; (1): 62-81.
10. Fordyce HH, Callan MB, Giger U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 407-410.
11. Fowler B. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr*. 1998; 157: 60-66.
12. Fyfe JC, Jezyk PF, Giger U, et al. Inherited Selective Malabsorption of Vitamin-B12 in Giant Schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc* 1989; 25: 533-539.
13. Fyfe JC, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, Patterson DF. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res* 1991; 39: 24-31.
14. Fyfe JC. Feline intrinsic factor (IF) is pancreatic in origin and mediates ileal cobalamin (CBL) absorption. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 133.
15. Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P, Christensen EI, Tanner SM, De la Chapelle A, He QC, Moestrup SK. The functional cobalamin - intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573-1579.
16. Fyfe JC, Hemker SL, Venta PJ, et al. An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cubilin function and causes Imerslund-Gräsbeck syndrome in dogs. *Mol Genet Metab* 2013; 109: 390-396.
17. Fyfe JC, Hemker SL, Venta PJ, Stebbing B, Giger U. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Gräsbeck Syndrome) in juvenile beagles. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 356-362.
18. Gold AJ, Scott MA, Fyfe JC. Failure to thrive and life-threatening complications due to inherited selective cobalamin malabsorption effectively managed in a juvenile Australian sheperd dog. *Can Vet J* 2015; 56: 1029-1034.
19. Gołyński M, Lutnicki K, Krumrych W, Szczepanik M, Gołyńska M, Wilkołek P, Adamek Ł, Sitkowski Ł, Kurek Ł. Relationship between Total Homocysteine, Folic Acid, and Thyroid Hormones in Hypothyroid Dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1403-1405.
20. Gräsbeck R, Gordin R, Kantero I, Kuhlback B. Selective cobalamin malabsorption and proteinuria in young people. *Acta Med Scand* 1960; 167: 289-296.

21. Grützner N, Bishop MA, Suchodolski JS, Steiner JM. Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. *J Hered* 2010; 101: 211-217.
22. Grützner N, Heilmann RM, Stupka KC, Rangachari VR, Weber K, Holzenburg A, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in Chinese Shar-Pei dogs with cobalamin deficiency. *Vet J* 2013; 197: 420-426.
23. He Q, Madsen M, Kilkenney A, et al. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin absorption in vivo. *Blood* 2005; 106: 1447-1453.
24. Imerslund O. Idiopathic chronic megaloblastic anemia in children. *Acta Paediatr Scand* 1960; 49: 1-115.
25. Jugan MC, August JR. Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 48-56.
26. Kempf J, Hersberger M, Mellinger RH, Reusch CE, Kook PH. Effects of 6 weeks of parenteral cobalamin supplementation on clinical and biochemical variables in cats with gastrointestinal disease. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1664-1672.
27. Kempf J, Mellinger RH, Reusch CE, Kook PH. Effects of storage conditions and duration on cobalamin concentration in serum samples from cats and dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2018; 252: 1368-1371.
28. Kiefer I, Rieder A. Homocystein und Hyperhomocysteinämie. *J Kardiol* 2001; 8: 58-63.
29. Kook PH, Zerbe P, Reusch CE. Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2011; 153: 19-25.
30. Kook PH, Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Reusch CE. Untersuchungen zur Serumcobalaminkonzentration bei Katzen mit gastrointestinaler Symptomatik. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 2012; 154: 479-486.
31. Kook PH, Reusch CE, Hersberger M. Prospective long-term evaluation of parenteral hydroxycobalamin
32. Lutz S, Sewell AC, Reusch CE, Kook PH. Clinical and laboratory findings in Border Collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013; 49: 197-203.
33. Obeid R. Methylmalonsäure: Ein Biomarker für Vitamin B12-mangel. *Dialog* 2014; 1-3.

34. Patterson BE, Barr JW, Fosgate GT, Berghoff N, Steiner JM, Suchodolski JS, Black DM. Homocysteine in dogs with systemic inflammatory response syndrome. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 620-624.
35. Rossi S, Rossi G, Giordano A, Paltrinieri S. Homocysteine measurement by an enzymatic method and potential role of homocysteine as a biomarker in dogs. *J Vet Diagn Invest* 2008; 20: 644-649
36. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Metabolism of amino acids in cats with severe cobalamin deficiency. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1852-1858.
37. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 155-160.
38. Ruaux CG. Laboratory tests for the diagnosis of intestinal disorders. In: *Small Animal Gastroenterology*. Steiner JM, Hrsg. Hannover: Schlütersche 2008: 50-55.
39. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Relationships between low serum cobalamin concentrations and methylmalonic acidemia in cats. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 472-475.
40. Ruaux CG. Cobalamin in companion animals: Diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Vet J* 2013; 196: 145-152.
41. Senger VG. Wissenschaftliche Bewertung des Einsatzes von Vitaminen und ausgewählten Antioxidanzien in der Ernährung von Katzen, Hunden und Pferden: Anspruch und Wirklichkeit. Dissertation 2004, LMU München: Tierärztliche Fakultät.
42. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21: 113-130.
43. Suchodolski JS, Steiner JM. Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18: 203-210.
44. Toresson L, Steiner JM, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and hypocobalaminemia. *J Vet Intern Med* 2016; 30: 101-107.
45. Toresson L, Steiner JM, Olmedal G, Larsen MB, Suchodolski JS, Spillmann T. Oral cobalamin supplementation in cats with hypocobalaminemia: a retrospective study. *J Feline Med Surg* 2017; 19: 1302-1306.

46. Toresson L, Steiner JM, Razdan P, Spodsberg E, Olmedal G, Suchodolski JS, Spillmann T. Comparison of efficacy of oral and parenteral cobalamin supplementation in normalising low cobalamin concentrations in dogs: A randomised controlled study. *Vet J* 2018; 232: 27-32.
47. Volkmann M, Steiner JM, Fosgate GT, Zentek J, Hartmann S, Kohn B. Chronic diarrhea in dogs – retrospective study in 136 cases. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1043-1055.
48. Williams DA, Czarnecki-Maulden G. Oral cobalamin supplementation effectively raises serum cobalamin concentration in geriatric cats with idiopathic malabsorption, but concentrations decreases rapidly following cessation of supplementation. *J Vet Intern Med* 2015; 29: 436.
49. Worhunsky P, Toulza O, Rishniw M, Berghoff N, Ruaux CG, Steiner JM, Simpson KW. The relationship of serum cobalamin to methylmalonic acid concentrations and clinical variables in cats. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 1056-1063.