

Aus der Abteilung Infektionspathologie, Deutsches Primatenzentrum (DPZ) Göttingen

Über das Wasting Marmoset Syndrom bei Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*)

Martina ZÖLLER, Kerstin MÄTZ-RENSING und Franz-Josef KAUP

Zusammenfassung

Pathogenetische Untersuchungen zum Wasting Marmoset Syndrom bei Weißbüschelaffen (Callithrix jacchus).

Das Wasting Marmoset Syndrom (WMS) ist eine Erkrankung, die bei Callitrichiden in der Obhut des Menschen auftritt, und in Krallenaffenhaltungen erhebliche Probleme verursacht. Trotz zahlreicher Beschreibungen und Untersuchungen zu diesem Krankheitsbild ist es bislang nicht gelungen, pathogenetische Abläufe und ätiologische Faktoren dieser komplexen Erkrankung zu identifizieren. Klinisches Leitsymptom des WMS ist ein fortschreitender Verlust an Gewicht bei normaler Futteraufnahme, der mit einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher geht. Weitere assoziierte Krankheitsanzeichen umfassen chronische Diarrhoe, Alopecie, Muskelatrophie, chronische Kolitis sowie Leber- und Nierenalterationen. Obwohl es hinsichtlich der Entstehung und Entwicklung des WMS keine gesicherten Erkenntnisse gibt, deuten neuere Untersuchungen auf eine zentrale Rolle entzündlicher Darmveränderungen in der Pathogenese des WMS hin.

Summary

Pathogenetic investigations about the Wasting Marmoset Syndrome in common marmosets (Callithrix jacchus).

The Wasting Marmoset Syndrome (WMS) is a disease that affects captive callitrichids and causes substantial problems in zoological and experimental marmoset husbandry. So far pathogenetic mechanisms and etiologic factors of this complex syndrome could not be identified. The WMS is characterized by progressive weight loss despite of normal food intake and a deteriorating general condition. Chronic diarrhea, alopecia, muscle atrophy, chronic colitis as well as alterations of liver and kidneys are regarded as associated features of the disease. Recent studies about the WMS indicate that inflammatory intestinal changes play a decisive role in the pathogenesis of the disease.

Einleitung

Nicht humane Primaten, die sich in der Obhut des Menschen befinden, werden in erster Linie in zoologischen Gärten und Versuchstiereinrichtungen gehalten. Daneben ist seit einigen Jahren eine ansteigende Anzahl privater Affenhaltungen zu verzeichnen, die zeigt, dass Affen als Haustiere zunehmend an Bedeutung gewinnen. Insbesondere kleinwüchsige Affenarten wie die Krallenaffen (Callitrichidae), die eine hohe Anpassungsfähigkeit an die Bedingungen in Gefangenschaftshaltung aufweisen, sind in privaten Affenbeständen vertreten und werden gelegentlich als Patienten in der Kleintierpraxis vorgestellt. Bei den zu der Familie der Krallenaffen gehörenden Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) tritt mit einer Prävalenz von 4–6 % ein bislang ungeklärtes, komplexes Krankheitsbild auf, das unter dem Namen Wasting Marmoset Syndrom (WMS) zusammengefasst wird und ausschließlich bei in Gefangenschaft gehaltenen Tieren nachzuweisen ist. Seit der ersten Beschreibung durch KING (1976) im Zoo von Jersey liegen zahlreiche Berichte über dieses heterogene Krankheitsbild vor, ohne dass es bisher gelungen ist, pathogenetische Abläufe und ätiologische Faktoren zu identifizieren. Klinisches Leitsymptom des WMS ist ein progressiver Gewichtsverlust bei erhaltener Futteraufnahme, der mit einer fortschreitenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes einher geht (KING, 1976; TRIBE, 1978). Die Mortalitätsrate liegt bei etwa 60 %. Der Tod tritt häufig bereits wenige Wochen nach Auftre-

ten der ersten Symptome ein. Die Erkrankung kann sich allerdings auch über mehrere Monate hinziehen (SHIMWELL et al., 1979; BRACK u. ROTHE, 1980; CHALIFOUX et al., 1982; RICHTER, 1984). Eine einheitliche Definition dieses Syndroms anhand von Literaturangaben ist bis heute nicht möglich, da kein uniformes Krankheitsbild beschrieben ist (KING, 1976; POTKAY, 1992). Die folgenden Ausführungen geben einen aktuellen Überblick über das Wasting Marmoset Syndrom.

Klinische Veränderungen

Das WMS ist in erster Linie durch einen hochgradigen Gewichtsverlust bei gleichbleibender, guter Futteraufnahme gekennzeichnet (TRIBE, 1978; MORIN, 1983; POLESHCHUK et al., 1988; CROOK, 1989; POTKAY, 1992; LOGAN u. KHAN, 1996). Innerhalb kurzer Zeit verlieren adulte Tiere zwischen 30 % und 50 % ihres Körpergewichtes und sind mit Endgewichten von weniger als 200 g hochgradig kachektisch (CHALIFOUX et al., 1982; MCNEES et al. 1983; BARNARD et al., 1988) (Abb. 1). Bei Jungtieren in der Absetzphase werden anstelle von Gewichtsverlusten vor allem Entwicklungsstörungen und schlechte Gewichtszunahmen beobachtet (KING, 1976; SHIMWELL et al., 1979). Mit der Verminderung des Körpergewichtes geht eine fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinbefindens einher, die sich in Schwäche, Apathie und teilweise komatösen Zuständen äußert und zu einer erhöhten Empfänglichkeit für opportunistische Infektionen führt (LEWIS et al.,



ABB. 1: Alopezie im Schwanzbereich bei einem stark abgemagerten Weißbüschelaffen (Pfeile). Das Haarkleid erscheint insgesamt wenig dicht und struppig.

1987). Nicht selten müssen erkrankte Tiere aufgrund der starken Abmagerung und des schlechten Allgemeinzustandes euthanasiert werden (LOGAN u. KHAN, 1996).

Im Zusammenhang mit dem Wasting Marmoset Syndrom wird außerdem regelmäßig von einer Muskelatrophie und sich daraus ergebenden Bewegungsstörungen berichtet (MCNEES et al. 1983; POTKAY, 1992; LOGAN u. KHAN, 1996). Von der Muskelatrophie ist vor allem die Skelettmuskulatur im Bereich des Beckens und der Hintergliedmaßen betroffen. Zunächst fallen die Tiere durch Koordinationsstörungen und steife Bewegungen auf, aus denen sich im weiteren Verlauf eine vollständige Paralyse der Hinterextremitäten entwickeln kann (BRACK u. ROTHE, 1980). Die sensorischen Funktionen der gelähmten, meist abnormal gebeugten Gliedmaßen bleiben dabei in der Regel erhalten, und das Bewusstsein ist nicht erkennbar gestört (SAINSBURY et al., 1992).

Veränderungen des Haarkleides sind ebenfalls ein häufiger Befund bei Tieren mit WMS. Das Fell erscheint oftmals nass bzw. fettig und hat ein stacheliges, ungepflegtes Aussehen (SHIMWELL et al., 1979; BARNARD et al., 1988; SAINSBURY et al., 1992). Bei vielen Tieren treten multifokal großflächige Alopezien am Schwanz, insbesondere am Schwanzansatz, aber auch im Bereich des Kopfes und des Rückens auf (POTKAY, 1992; LOGAN u. KHAN, 1996) (Abb. 1). In den haarlosen Bereichen können sich im weiteren Verlauf trockene Ulzera bilden (POLESHCHUK et al., 1988).

Ein weiteres Symptom, das relativ oft bei Tieren mit WMS beobachtet werden kann, ist eine chronische Diarrhoe (BARNARD et al., 1988; PRITZKER u. KESSLER, 1998). Es handelt sich in der Regel um intermittierende Durchfälle mit gelblich gefärbtem Kot von schaumiger Konsistenz (KING, 1976; POLESHCHUK et al., 1988; LOGAN u. KHAN, 1996). Nach BRACK und ROTHE (1981) kann eine Veränderung der Kotbeschaffenheit etwa eine Woche vor Auftreten der anderen Symptome festgestellt werden.

In vielen Fällen treten bei erkrankten Tieren anämische Erscheinungen in Form von blassen Schleimhäuten auf (BRACK u. ROTHE, 1980; RICHTER, 1984; LOGAN u. KHAN, 1996). Hämatologische Untersuchungen zeigen, dass der Hämatokrit und der Hämoglobingehalt bei diesen Tieren zum Teil weit unterhalb des entsprechen-

den Referenzbereiches liegt (PRITZKER u. KESSLER, 1998). Bei dem WMS liegt eine hämolytische Anämie vor, die als normochrom und normozytär oder normochrom und makrozytär eingestuft wird (RICHTER, 1984; LOGAN u. KHAN, 1996). Ein besonderer hämatologischer Befund, der mit dem Wasting Marmoset assoziiert wird, ist die hohe Inzidenz von roten Einschlusskörperchen in den Erythrozyten, sogenannten Heinz bodies, deren Funktion bislang ungeklärt ist (SHIMWELL et al., 1979; SAINSBURY et al., 1992; LOGAN u. KHAN, 1996). Weitere mögliche morphologischen Abweichungen der Erythrozyten von Tieren mit WMS sind Polychromasie, Anisozytose, Poikilozytose und der Nachweis von Howell-Jolly bodies (SAINSBURY et al., 1992; LOGAN u. KHAN, 1996). Das weiße Blutbild weist in der Regel keine Veränderungen auf (LOGAN u. KHAN, 1996). Vereinzelt wird von einer Leukozytose berichtet, die auf eine Lymphozytose oder Neutrophilie mit Linksverschiebung zurückzuführen ist und als Folge einer Sekundärinfektion angesehen werden kann (BARNARD et al., 1988). Außerdem wird in seltenen Fällen eine erhöhte Thrombozytenzahl nachgewiesen (SAINSBURY et al., 1992; LOGAN u. KHAN, 1996).

Das Wasting Marmoset Syndrom geht fast immer mit Veränderungen des Proteinhaushaltes einher. Erkrankte Tiere weisen eine Hypoproteinämie auf, wobei in der Regel der Gehalt an Albuminen, die den größten Anteil der Globulinfraktion des Blutes ausmachen, vermindert ist (SHIMWELL et al., 1979; POTKAY, 1992; LOGAN u. KHAN, 1996). Die Hypalbuminämie kann mit einer Proteinurie vergesellschaftet sein. Vereinzelt wird von erhöhten Fibrinogenwerten berichtet (SAINSBURY et al., 1992). Eine häufig beschriebene Veränderung der Blutenzymwerte ist die Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST, früher GOT) und der Alkalischen Phosphatase (AP). Auch von einer Zunahme der Kreatinkinase (CK) und der leberspezifischen Alanin-Amino-Transferase (ALT, früher GPT) wird bei Tieren mit WMS berichtet. Mögliche Ursachen für die Erhöhung dieser zirkulierenden Enzymaktivitäten sind Leberschäden, Muskeldegenerationen oder chronische Defekte des Skeletts (SHIMWELL et al., 1979; POTKAY, 1992; LOGAN u. KHAN, 1996).

Weitere Symptome, die gelegentlich im Zusammenhang mit dem Wasting Marmoset Syndrom beobachtet werden, sind ventrale und zervikale Ödeme infolge der Hypoproteinämie sowie ein aufgeblähtes Abdomen (SAINSBURY et al., 1992; LOGAN u. KHAN, 1996).

Pathologie

Zu den charakteristischen Veränderungen bei Tieren mit WMS gehören insbesondere entzündlich degenerative Veränderungen des Intestinaltraktes, die klinisch als Diarrhoe in Erscheinung treten können, häufig aber auch symptomlos verlaufen. Bei der Sektion erscheint die gesamte Darmschleimhaut dünn (TUCKER, 1984; POTKAY, 1992). Der Darm ist in der Regel leer oder enthält wenig Ingesta von weicher Konsistenz. Zäkum und Kolon sind meist stark dilatiert und zeigen gelegentlich Schleimhautveränderungen in Form von weißlichen Herden oder fokalen Erosionen. In seltenen Fällen können auch Pseudomembranen auf der Mukosa nachgewiesen werden. Als Reaktion auf die ablaufenden Prozesse in der Darmwand sind die regionalen Mesenteriallymphknoten meist stark vergrößert (CHALIFOUX et

al., 1982; LOGAN u. KHAN, 1996). Histologische Untersuchungen zeigen, dass fast alle Tiere mit WMS eine chronische Enteritis aufweisen (QUOHS, 2003). Die entzündlichen Veränderungen treten in unterschiedlichen Ausprägungsgraden auf, wobei überwiegend geringgradige chronische Enteritiden diagnostiziert werden (TUCKER, 1984) (Abb. 2, 3). Die Enteritis ist gekennzeichnet durch eine vorwiegend mononukleäre bzw. polymorphnukleäre Zellinfiltration in der Lamina propria sowie durch Epithelotypen und Alterationen der Krypten. Epitheliale Atypie äußert sich in einer verdünnten Lamina propria, hyperchromatischen Epithelzellen mit hoher Mitoserate und einer vermehrten Anzahl an Becherzellen. Veränderungen der Krypten bestehen in verkürzten, teilweise verzweigten Krypten sowie Kryptabszessen (Abb. 4, 5). Infolge der lokalen immunzellulären Reaktion ist das GALT-System hyperplastisch und zeigt eine Aktivierung der Follikelstrukturen. Weniger häufige Befunde sind Ulzerationen und Nekrosen der Darmwand, die bis an die Serosa reichen können, und Zysten der Brunner-Drüsen (CHALIFOUX et al., 1982; TUCKER, 1984).

Histologisch nachweisbare Nephropathien werden regelmäßig bei Tieren mit WMS beobachtet, treten makroskopisch allerdings kaum in Erscheinung. Nur in schweren Fällen haben die Nieren eine blasse Farbe und weisen eine granuliert Oberfläche auf (BRACK u. ROTHE, 1981). Die pathohistologischen Befunde reichen von geringgradigen interstitiellen Entzündungszellinfiltrationen bis hin zu chronischen Nephritiden, die sowohl das interstitielle Gewebe als auch das Tubulussystem betreffen (tubulointerstitielle Nephritis) (Abb. 6). Die entzündlichen Veränderungen sind durch mononukleäre Zellinfiltrate, Fibrosen und Dilatation der Tubuli gekennzeichnet und sind insbesondere in der Nierenrinde im Bereich des kortikomedullären Übergangs lokalisiert (BRACK u. ROTHE, 1980; TUCKER, 1984; POTKAY, 1992; SAINSBURY et al., 1992). In fibrosierten Arealen lassen sich gelegentlich fokale Kalkablagerungen nachweisen. Assoziierte Glomerulumalterationen, wie mesangiale Proliferation und Atrophie von Glomerulumschlingen, stellen nach BRACK und ROTHE (1981) sekundäre Veränderungen dar. Als Ursache für die Mesangiumproliferationen bei Weißbüschelaffen mit WMS werden intraglomeruläre Immunglobulinablagerungen diskutiert (SCHROEDER et al., 1999).

Auch die häufig beschriebenen pathologischen Befunde der Leber lassen sich nur lichtmikroskopisch darstellen. Zu den hepatischen Läsionen gehören gemischtzellige entzündliche Infiltrate in den Gefäßwänden und im Interstitium, geringgradige periportale Infiltrate mit mononukleären Zellen und diffuse Hämosiderinablagerungen in den Kupfferschen Sternzellen und Hepatozyten (Hämosiderose). Auffällig ist, dass die Entzündungszellinfiltrate oftmals granulomähnliche Strukturen im Leberparenchym bilden (Abb. 7). Seltener werden extramedulläre Hämatopoeseherde, fokale Nekrosen sowie fettige Degeneration und Gallengangshyperplasie beobachtet (CHALIFOUX et al., 1982; TUCKER, 1984; POTKAY, 1992; QUOHS, 2003).

Bei der klinisch auffälligen Reduktion der Muskelmasse handelt es sich um eine Skelettmuskelatrophie, die ausschließlich die Typ 2-Muskelfasern betrifft. Fokale Nekrosen, Fibrosen, eine geringgradige entzündliche Zellinfiltration und hyaline Degeneration (Zenkersche Degeneration) sind weitere typische histologische



ABB. 2: Geringgradige chronische Enteritis im Kolon eines Weißbüschelaffen mit WMS. Die intestinale Entzündungsreaktion ist durch ein mäßiges Entzündungszellinfiltrat in der Lamina propria, eine beginnende Kryptatrophie und eine geringgradiger Hyperplasie des GALT – Systems gekennzeichnet (H.&E., Scalebar = 200 µm).

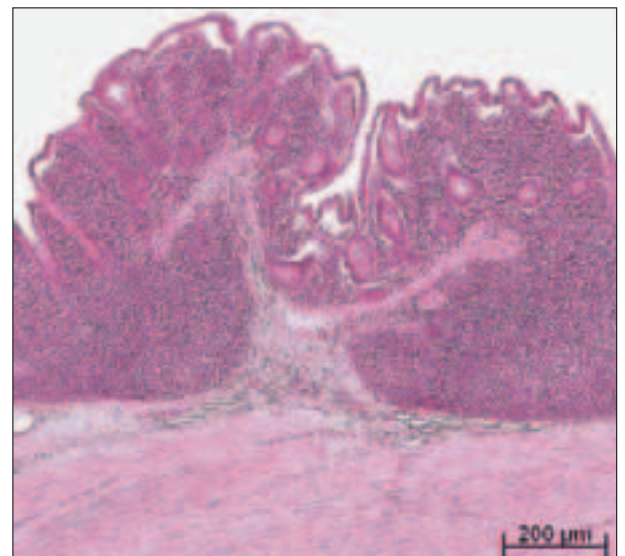


ABB. 3: Hochgradige chronische Enteritis im Rektum eines Weißbüschelaffen mit WMS. In der Lamina propria zeigt sich ein dichtes Zellinfiltrat, das zu einer vollständigen Aufhebung der normalen Kryptarchitektur führt (H.&E., Scalebar = 200 µm).

Befunde im atrophierten Muskelgewebe (BRACK u. ROTHE, 1980; TUCKER, 1984). MURGATROYD und CHALMERS (1980) gehen davon aus, dass die Rückbildung der Skelettmuskulatur ein sekundäres Geschehen ist und als Folge von Myodegeneration und Fibrose im Sinne einer Inaktivitätsatrophie auftritt.

Bei einer Reihe von Tieren mit dem klinischen Bild des Wasting Marmoset Syndroms werden entzündliche Ver-

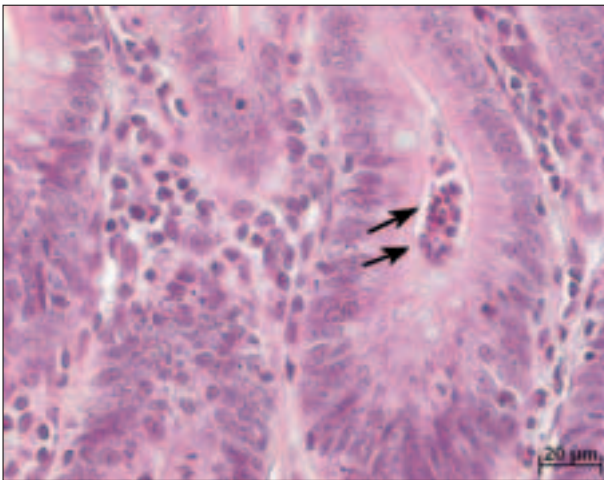


ABB. 4: Geringgradige chronisch aktive Enteritis im Jejunum eines Weißbüschelaffen mit WMS. Neben mononukleären Zellen finden sich einzelne polymorphkernige Zellen, die nach der Einwanderung in die Kryptplumina Kryptabszesse (Pfeile) bilden (H.&E., Scalebar = 20 µm).

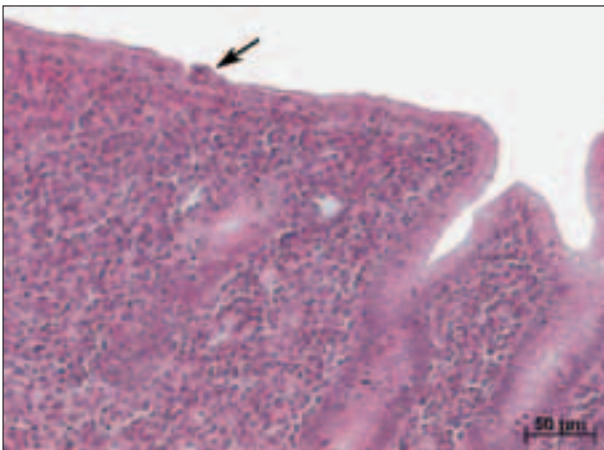


ABB. 5: Hochgradige chronische Enteritis im Ileum eines Weißbüschelaffen mit WMS. In der Lamina propria ist ein ausgeprägtes, mononukleäres Entzündungszellinfiltrat nachweisbar. Das Darmepithel ist diffus abgeflacht und weist fokal einen intraepithelialen Mikroabszess auf (Pfeil) (H.&E., Scalebar = 50 µm).

änderungen des Pankreas nachgewiesen. Neben akuten bis chronischen Pankreatitiden wird außerdem von Pankreasfibrosen und Zymogengranulaverlust des sekretorischen Pankreas berichtet. Makroskopisch fällt eine Vergrößerung und Verfestigung des Pankreas auf (BRACK u. ROTHE, 1981; POTKAY, 1992). Ein dem Wasting Marmoset Syndrom vergleichbares Krankheitsbild wird durch eine Infektion mit dem Nematoden *Trichospirura leptostoma* hervorgerufen. In Käfighaltungen werden die Würmer von den Marmosetten mit dem Zwischenwirt, der Kakerlake, aufgenommen. Zielorgan ist das Pankreas, in dem adulte Stadien und Eier im Gangsystem nachgewiesen werden können. Infolge der parasitären Besiedlung kommt es zu subakuten bis chronischen Entzündungen des periduktalen Gewebes, chronisch fibrosierenden Pankreatitiden, Parenchymnekrosen und -atrophie des exokrinen Pankreas und Proli-

feration des Gangsystems (BEGLINGER et al., 1988; PFISTER et al., 1990).

Die Frage, ob Knochenveränderungen zum Symptomkomplex des Wasting Marmoset Syndroms gehören, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während die meisten Autoren brüchige und dünne Knochen als eines der Krankheitszeichen des WMS ansehen, sind IALEGGIO und BAKER (1995) und BARNARD und Mitarbeiter (1988) der Auffassung, dass diese Veränderungen zwar häufig im Zusammenhang mit dem WMS auftreten, aber eine unabhängig vom WMS auftretende Erkrankung darstellen. Hierbei handelt es sich vermutlich um eine klinisch manifeste metabolische Knochenkrankheit (metabolic bone disease = MBD). Typische makroskopische Befunde sind weiche, biegsame Knochen und eine brüchige, papierartige Beschaffenheit der Schädeldecke. Als Folge der herabgesetzten Knochenmineralisation steigt die Inzidenz von Frakturen der Schädeldecke und des Humerus (KING, 1976; MURGATROYD u. CHALMERS, 1980; TUCKER, 1984; PFISTER et al., 1990). Radiographische Untersuchungen der Knochensubstanz ergeben ebenfalls eindeutige Hinweise auf das Vorliegen einer MBD (SAINSBURY et al., 1992).

Darüber hinaus gibt es vereinzelt Berichte über pathologische Veränderungen der Nebennieren in Form einer Vergrößerung der Glandulae suprarenales mit lymphozytärer Entzündungszellinfiltration und extramedullärer Hämatopoese. In seltenen Fällen sind die Schilddrüsen chronisch entzündet und weisen ein geringgradiges bis hochgradiges mononukleäres Zellinfiltrat (v.a. Lymphozyten) im Interstitium sowie verschiedene Stadien der Follikelzerstörung auf (BRACK u. ROTHE, 1980; TUCKER, 1984). Außerdem werden bei Tieren mit WMS gelegentlich chronische Gastritiden und geringgradige Myokarditiden nachgewiesen (TUCKER, 1984).

Ätiologie

Da bislang keine monokausale Ätiologie für das Wasting Marmoset Syndrom nachgewiesen werden konnte, wird mittlerweile von einer multifaktoriell bedingten Erkrankung ausgegangen (POTKAY, 1992; IALEGGIO u. BAKER, 1995), wobei nutritive Faktoren bei der Entstehung des Wasting Marmoset Syndroms eine zentrale Rolle einzunehmen scheinen.

Eine Proteindefizienz wird in der Literatur am häufigsten als Ursache diskutiert, wobei unklar ist, inwieweit es sich um einen primären Eiweißmangel oder um ein sekundäres Geschehen handelt. Die Tatsache, dass das klinische und pathologische Erscheinungsbild eines experimentellen Eiweißmangels in nicht humanen Primaten deutliche Parallelen zum klinischen Verlauf und Sektionsbild des WMS aufweist, spricht für die Hypothese eines Proteindefizits (BRACK u. ROTHE, 1980). Während einige Autoren davon ausgehen, dass ein zu geringer Proteinanteil in der Nahrung den Auslöser für das WMS darstellt, wird in anderen Berichten eine mangelhaften Aufnahme proteinreicher Futterkomponenten als ätiologischer Faktor diskutiert. Hierbei spielen insbesondere fütterungstechnische Aspekte wie Schmackhaftigkeit und Darreichungsform des Futters eine Rolle (TRIBE, 1978; SHIMWELL et al., 1979; TUCKER, 1984). Dagegen wird ein sekundärer Eiweißmangel durch eine Reduktion der intestinalen Proteinabsorption infolge von Schleimhautalterationen hervorgerufen. Als Ursache kommen Infektionen, persistierende Durchfälle und

Resorptionsstörungen im Zusammenhang mit einem Malabsorptionssyndrom in Frage (BARNARD et al., 1988; PRITZKER u. KESSLER, 1998). Weiterhin sind als Ursache für eine sekundäre Hypoproteinämie bei Weißbüschelaffen mit WMS renale Proteinverluste infolge glomerulärer Läsionen zu berücksichtigen.

Ein ebenfalls häufig vermuteter ätiologischer Aspekt des Wasting Marmoset Syndroms sind Hypovitaminosen, wobei einem Mangel an Vitamin E und Vitamin C sowie einem Vitamin B - Komplex - Mangel besondere Bedeutung zukommt (KING, 1976; TRIBE, 1978; SHIMWELL et al., 1979). Auch hier scheint eine verminderte intestinale Resorptionsrate der Auslöser für die Mangelsituation zu sein, so dass von einem sekundären Geschehen auszugehen ist. Ein klassischer Vitamin E-Mangel induziert alle Veränderungen, die mit dem WMS einhergehen, mit Ausnahme der gastrointestinalen Manifestation (PRITZKER u. KESSLER, 1998; MURGATROYD u. CHALMERS, 1980). Außerdem werden Vitamin D3-Hypovitaminosen beschrieben, die möglicherweise die Folge eines inadäquaten Lichtspektrums künstlicher Lichtquellen sind (IALEGGIO u. BAKER, 1995).

Im Zusammenhang mit ernährungsbedingten ätiologischen Faktoren werden außerdem Unverträglichkeiten und allergische Reaktionen gegenüber bestimmten Futterkomponenten diskutiert. SCHROEDER und Mitarbeiter (1997) untersuchten Serumproben von Krallenaffen mit chronischen Darm- und Nierenveränderungen auf das Vorkommen spezifischer Antikörper gegen 17 verschiedene Nahrungsproteine. Dabei wurden besonders deutliche Reaktionen gegen Getreideproteine bzw. Gliadin sowie hohe Spiegel zirkulierender IgA-Immunkomplexe nachgewiesen. Gliadin ist ein wirksamer Bestandteil des Kleberproteins Gluten, das in zahlreichen Getreidearten (u. a. in Weizen, Roggen und Gerste) enthalten ist und auch in kommerziellen Futtermischungen für Krallenaffen Verwendung findet. Klinische Bedeutung erlangt das Gliadin bei der mit Magen-Darm-Symptomatik und Wachstumsstörungen einhergehenden Gliadinunverträglichkeit des Menschen (Zöliakie). Aufgrund der Untersuchungsergebnisse vermuteten SCHROEDER und Mitarbeiter (1997) eine Beteiligung des Gliadins an der Ätiologie und Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und Immunkomplexglomerulopathien bei Krallenaffen. Da diese Veränderungen bei der Symptomatik des Wasting Marmoset Syndroms eine zentrale Rolle einnehmen, wurden in einer zweiten Studie an WMS erkrankte Weißbüschelaffen auf IgA-Antikörper gegen Gliadin, zirkulierende IgA-Immunkomplexe und glomeruläre IgA-Ablagerungen untersucht. Im Vergleich zu gesunden Tieren konnten bei Wastern signifikant höhere Serumspiegel an IgA-Gliadin-Antikörpern und zirkulierenden Immunkomplexen nachgewiesen werden. Auch die glomerulären IgA-Ablagerungen traten mit hoher Frequenz bei erkrankten Tieren auf. Folglich wird angenommen, dass Antikörper gegen im Futter enthaltenes Gliadin an der Ätiologie des Wasting Marmoset Syndroms beteiligt sind (SCHROEDER et al., 1999). Nach CROOK (1989) führt die Fütterung einer glutenfreien Diät zu einer klinischen Besserung und Regeneration erkrankter Weißbüschelaffen.

Umwelt- und Sozialfaktoren scheinen für die Krankheitsentstehung ebenfalls von Relevanz zu sein. Als disponierende Faktoren werden unter anderem Geburts-

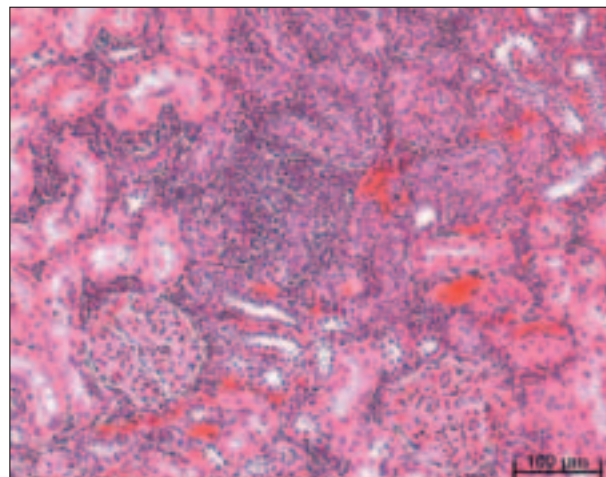


ABB. 6: Mittelgradige interstitielle Nephritis mit interstitiellem lymphohistiocytären Entzündungszellinfiltrat und geringgradiger Hyperämie bei einem Weißbüschelaffen mit WMS (G – Nr. 6859, H.&E.-Färbung, Scalebar = 100 µm).

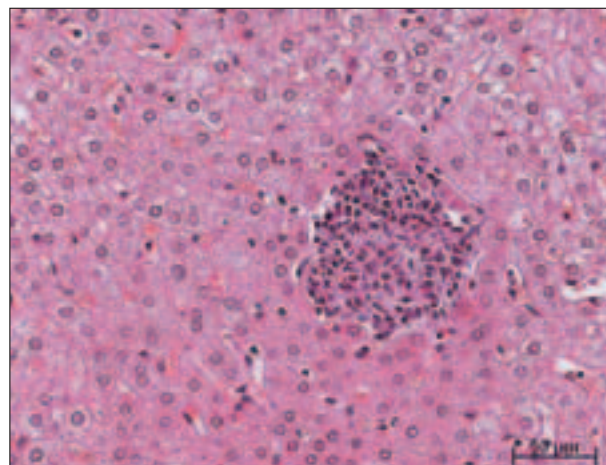


ABB. 7: Leber eines Weißbüschelaffen mit WMS, die eine diffuse hydropische Schwellung der Hepatozyten und nodulär angeordnete, herdförmige Rundzellinfiltrate aufweist. Das Sinusoidsystem ist geringgradig dilatiert (H.&E.-Färbung, Scalebar = 50 µm).

stress bei weiblichen Tieren und sogenannter „intergroup stress“ in Kolonien mit zu hoher Populationsdichte angesehen (IALEGGIO u. BAKER, 1995). Im Zusammenhang mit sozialen Einflüssen spielen vor allem Dominanzverhalten und „Mobbing“ eine wichtige Rolle (BARNARD et al., 1988). Mangelhafte Haltungsbedingungen und inadäquate Käfigeinrichtungen, die bei den Tieren Bewegungsmangel und Langweile hervorrufen, sollen ebenfalls eine auslösende Komponente darstellen (TRIBE, 1978; POTKAY, 1992).

Lange Zeit wurde vermutet, dass es sich bei dem Wasting Marmoset Syndrom um ein infektiöses Geschehen handelt (BARNARD et al., 1988; POTKAY, 1992). Da bakteriologische und virologische Untersuchungen überwiegend negativ verliefen, wird ein monokausales infektiöses Geschehen mittlerweile ausgeschlossen (BRACK u. ROTHE, 1980; CHALIFOUX et al., 1982; TUCKER, 1984). Allerdings werden Verschiebungen des

intestinalen Keimpektrums bei der Pathogenese des WMS als begünstigende Faktoren angesehen (LEWIS et al., 1987).

Über mögliche genetische Einflüsse als disponierende Faktoren für das WMS wird kontrovers diskutiert. Während KING (1976) in seiner Krallenaffenkolonie Hinweise für eine familiäre Beziehung zwischen den erkrankten Tieren feststellte, konnten BRACK und ROTHE (1980) keine familiäre Häufung beobachten. Auch MURGATROYD und CHALMERS (1980) entdeckten keine Anhaltspunkte für ein erbliches Geschehen. MORIN (1983) vermutet eine Beteiligung von genetischen Faktoren, da es sich um eine Einzeltierkrankung bei gleichen Haltungsbedingungen handelt.

Therapie

Aufgrund der unklaren Ätiologie des Wasting Marmoset Syndroms ist es nicht möglich, eine einheitliche kausale Therapie durchzuführen. Neben dem Versuch, mögliche auslösende Faktoren zu bekämpfen bzw. zu eliminieren, steht vielmehr eine symptomatische Behandlung im Vordergrund, die allerdings in der Regel nicht zu einer vollständigen Genesung führt, sondern nur eine kurzfristige Linderung der Symptome bewirken kann (SHIMWELL et al., 1979; SAINSBURY et al., 1992). Da sich das Krankheitsbild des WMS klinisch sehr heterogen darstellt und die Symptome bei betroffenen Tieren unterschiedlich stark ausgeprägt sein können, wird in den jeweiligen Fallbeschreibungen von verschiedenen Therapieansätzen berichtet.

Empfohlene Behandlungsmaßnahmen umfassen unter anderem Modifikationen in der Fütterung und bestehen aus der Erhöhung des Proteinanteils in der Krallenaffendiät und der Substitution von Vitaminen und Mineralstoffen. Außerdem werden Antibiotika und Paramunitätsinducer verabreicht (RICHTER, 1984; BARNARD et al., 1988; SAINSBURY et al., 1992; PRITZKER u. KESSLER, 1998; QUOHS, 2003). Besondere Aufmerksamkeit sollte außerdem fütterungstechnischen Aspekten, wie Schmachthaftigkeit und Präsentation des Futters, gewidmet werden (POTKAY, 1992). Darüber hinaus wird eine Verminderung von Stress als Grundlage für eine effektive Therapie angesehen (IALEGGIO u. BAKER, 1995). Einen deutlichen Behandlungserfolg konnte TRIBE (1978) mit der oralen Applikation von Laktobazillen zur Stabilisierung der intestinalen Keimflora erreichen. Grundsätzlich können therapeutische Maßnahmen aber nur eine vorübergehende Stabilisierung erkrankter Tiere bewirken. Ein dauerhafter Heilungserfolg ohne Rezidive kann in den meisten Fällen von WMS nicht erreicht werden (QUOHS, 2003).

Diskussion

Aufgrund der hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate und der Resistenz gegenüber therapeutischen Ansätzen verursacht das WMS in Krallenaffenhaltungen erhebliche Probleme. Insbesondere die ausgeprägte Heterogenität des Krankheitsbildes und die unklare Ätiologie erschweren die intravitale Identifizierung und Früherkennung eines „Wasters“ und limitieren dadurch die therapeutischen Möglichkeiten des behandelnden Tierarztes. Darüber hinaus führt die unspezifische klinische Manifestation zu Problemen bei der Abgrenzung von Erkrankungen anderer Genese. So können chronische

Kolitiden, die bei Weißbüschelaffen in Gefangenschaftshaltung zum veterinärmedizinischen Alltag gehören, im Zusammenhang mit dem Symptomkomplex des WMS stehen, aber auch unabhängig davon auftreten. Hinzu kommt, dass ein Großteil der chronischen Kolitiden bei Krallenaffen keiner klaren Ätiologie zugeordnet werden kann und daher, wie auch das WMS, ein ungeklärtes Phänomen darstellt (SAINSBURY et al., 1987).

Die vergleichende Literaturrecherche zeigt, dass als klinisches Leitsymptom des WMS eine fortschreitende Gewichtsreduktion bei normaler Futteraufnahme anzusehen ist, die mit einer progredienten Verschlechterung des Allgemeinzustandes einhergeht. Weitere assoziierte Krankheitsanzeichen umfassen chronische Diarrhoe, Alopezie und Muskelatrophie sowie Abweichungen verschiedener serologischer und hämatologischer Parameter, die auf hepatische, muskuläre, renale und/oder ossäre Krankheitsprozesse hindeuten. Im Mittelpunkt des pathomorphologischen Befundspektrums stehen entzündlichen Darmveränderungen sowie Leber- und Nierenalterationen. Neuere Untersuchungen zum WMS deuten darauf hin, dass die intestinalen Entzündungsreaktionen bei der Entstehung des WMS von zentraler Bedeutung sind und somit primäre Veränderungen bei Tieren mit WMS darstellen. Die übrigen Organveränderungen entstehen vermutlich sekundär im Verlauf der Erkrankung (QUOHS, 2003; BONGARD, 2005). Hinsichtlich der Ursache der Enteritiden ist eine monokausale Ätiologie als unwahrscheinlich anzusehen, so dass von einer multifaktoriellen Erkrankung auszugehen ist. Hypothesen bezüglich der Pathogenese des WMS beziehen sich in den meisten Fällen auf diätetische Faktoren, wobei insbesondere ernährungsbedingte Mangelzustände bezüglich der Versorgung mit Proteinen, Vitaminen und/oder Mineralstoffen im Zentrum der Überlegungen stehen (KING, 1976; BRACK u. ROTHE, 1980; BARNARD et al., 1988; JUAN-SALLES et al., 2003). Nutritive Nährstoffinsuffizienzen infolge von Fehlern im Fütterungsmanagement könnten möglicherweise in den frühen Berichten über Ausbrüche von WMS in Krallenaffenkolonien eine ätiologische Rolle gespielt haben. Heutzutage kann aufgrund der Verfütterung von ausgewogenen, pelletierten Standarddiäten eine Unterversorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen weitgehend ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung der regelmäßig nachweisbaren Darmentzündungen bei Weißbüschelaffen mit WMS ist allerdings denkbar, dass bei erkrankten Tieren ein sekundärer Nährstoffmangel infolge eines Malassimilationssyndroms vorliegt. Infolge der verminderten Nährstoffausnutzung im Verlauf einer länger andauernden globalen Malassimilation, d. h. einer Verwertungsstörung verschiedener Nahrungsbestandteile, können sich u. a. eine Hypoproteinämie, Hypovitaminosen und diverse Mineralstoffdefizienzen entwickeln. Die Grundlage der beschriebenen Hypothese bilden die chronisch-entzündlichen intestinalen Läsionen, deren Ätiologie allerdings weiterhin unklar bleibt.

Einen interessanten hypothetischen Ansatz bei den pathogenetischen und ätiologischen Überlegungen zum Wasting Marmoset Syndrom stellt die Theorie über allergische Reaktionen auf Futtermittelbestandteile dar. SCHROEDER und Mitarbeiter (1999) vermuten, dass es bei den betroffenen Weißbüschelaffen zu allergisch bedingten Enteritiden kommt, deren Folge Immunkomplexablagerungen in den Nieren sind. Als kritischer

Bestandteil in den Standarddiäten der Krallenaffen wird das Gluten bzw. Gliadin angesehen, das auch bei der Zöliakie des Menschen von Bedeutung ist (GORE et al., 2001). Eine der menschlichen Zöliakie entsprechende Erkrankung scheint bei Weißbüschelaffen mit WMS allerdings nicht vorzuliegen, da die für die Diagnose entscheidenden Endomysium- und Retikulinantikörper nicht nachgewiesen werden konnten (BONGARD, 2005).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass weiterführende pathomorphologische, ätiologische und pathogenetische Untersuchungen zum WMS notwendig sind, um eine einheitlich Definition für dieses unklare Krankheitsbild zu schaffen, pathogenetische Abläufe zu identifizieren und Hinweise auf kausale Aspekte zu erhalten. Die Kenntnis dieser Einflussfaktoren ist die Grundlage für die Erarbeitung therapeutischer Konzepte und prophylaktischer Richtlinien zum WMS.

Literatur

- BARNARD, D., J. KNAPKA und D. RENQUIST (1988): The apparent reversal of a wasting syndrome by nutritional intervention in *Saguinus mystax*. *Lab. Anim. Sci.* 38, 282–288.
- BEGLINGER, R., B. ILLGEN, R. PFISTER und K. HEIDER (1988): The parasite *Trichospirura leptostoma* associated with wasting disease in a colony of common marmosets, *Callithrix jacchus*. *Folia Primatol.* 51, 45–51.
- BONGARD, O. (2005): Contribution à l'étude du syndrome de déperissement du outiti: comparaison avec la maladie coeliaque humaine. Toulouse, Ecole Nationale Veterinaire, Diss.
- BRACK, M. und H. ROTHE (1980): Fütterungsbedingte "Wasting Disease" bei Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*). *Verh. Ber. Erkr. Zootiere* 22, 181–186.
- BRACK, M. und H. ROTHE (1981): Chronic tubulointerstitial nephritis and wasting disease in marmosets (*Callithrix jacchus*). *Vet. Pathol.* 18, Suppl. 6, 45–54.
- CHADWICK, D. P., J. C. MAY und D. LORENZ (1979): Spontaneous zinc deficiency in marmosets, *Saguinus mystax*. *Lab. Anim. Sci.* 29, 482–485.
- CHALIFOUX, L. V., R. T. BRONSON, A. ESCAJADILLO und S. MCKENNA (1982): An analysis of the association of gastroenteric lesions with chronic wasting syndrome of marmosets. *Vet. Pathol.* 19, 141–162.
- CROOK, G. (1989): A nutritional reversal of Wasting Marmoset Syndrome. *Austr. Primatol.* 4, 21.
- CHALMERS, D. T., L. B. MURGATROYD und P. F. WADSWORTH (1983): A survey of the pathology of marmosets (*Callithrix jacchus*) derived from a marmoset breeding unit. *Lab. Anim.* 17, 270–279.
- FOWLER, M. E. (1986): Metabolic bone disease. In: M. E. FOWLER (Hrsg.): *Zoo and Wild Animal Medicine*. Saunders, Philadelphia, 30–40.
- GHEBREMESKEL, K., G. WILLIAMS, L. HARBIGE und P. SUMMERS (1990): Plasma vitamins A and E and hydrogen peroxide-induced in vitro erythrocyte haemolysis in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Vet. Rec.* 126, 429–431.
- GHEBREMESKEL, K., L. S. HARBIGE, G. WILLIAMS, M. A. CRAWFORD und C. HAWKEY (1991): The effect of dietary change on in vitro erythrocyte haemolysis, skin lesions and alopecia in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Comp. Biochem. Physiol.* 100, 891–896.
- GORE, M. A., F. BRANDES, F.-J. KAUP, R. LENZNER, T. MOTHES und A. A. OSMAN (2001): Callitrichid nutrition and food sensitivity. *J. Med. Primatol.* 30, 179–184.
- HATT, J.-M., und A. W. SAINSBURY (1998): Unusual case of metabolic bone disease in a common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Vet. Rec.* 143, 78–80.
- IALEGGIO, D. M. und A. J. BAKER (1995): Results of a preliminary survey into wasting marmoset syndrome in callitrichid collections. *Proc. Conf. Nutr. Advisory Group* 1, 148–158.
- JUAN-SALLES, C., N. PRATS, A. RESENDES, M. DOMINGO, D. HILTON, J. M. RUIZ, M. M. GARNER, X. VALLS und A. J. MARCO (2003): Anemia, myopathy and pancreatitis in Vitamin E-deficient captive marmosets (*Callithrix spp.*). *Vet. Pathol.* 40, 540–547.
- KING, G. J. (1976): An investigation into „Wasting Marmoset Syndrome“ at Jersey Zoo. *Annu. Rep. Jersey Wildl. Pres. Trust* 13, 97–107.
- LEWIS, D. H., F. J. STEIN, R. F. SIS und D. N. MCMURRAY (1987): Fecal microflora of marmosets with wasting marmoset syndrome. *Lab. Anim. Sci.* 37, 103–105.
- LOGAN, A. C. und K. N. M. KHAN (1996): Clinical pathologic changes in two marmosets with wasting syndrome. *Toxicol. Pathol.* 24, 707–709.
- MCNEES, D. W., R. W. LEWIS, B. J. PONZIO, F. J. STEIN und R. F. SIS (1983): Carbohydrate tolerance, serum albumin and protein values of normal and "waster" marmosets. *Primates* 24, 537–545.
- MORIN, M. L. (1983): A different approach in examining a wasting syndrome. *Lab. Anim.* 12, 36–41.
- MURGATROYD, L. B., und D. T. CHALMERS (1980): A histological and histochemical study of normal and diseased skeletal muscle in marmosets (*Callithrix jacchus*). *J. Comp. Path.* 90, 373–378.
- PFISTER, R., K. HEIDER, B. ILLGEN und R. BEGLINGER (1990): *Trichospirura leptostoma*: a possible cause of wasting disease in the marmoset. *Z. Versuchstierkd.* 33, 157–161.
- POLESHCHUK, V. P., M. S. BALAYAN, M. P. FROLOVA, V. P. DOKIN, T. V. GULYAEVA und A. V. SOBOL (1988): Diseases of wild-caught moustached tamarins (*Saguinus mystax*) in captivity. *Z. Versuchstierkd.* 31, 69–75.
- POTKAY, S. (1992): Diseases of the Callitrichidae: a review. *J. Med. Primatol.* 21, 189–236.
- PRITZKER, K. P. H., und M. J. KESSLER (1998): Diseases of the musculoskeletal system. In: B. T. BENNETT, C. R. ABEE und R. HENDRICKSON (Hrsg.): *Nonhuman primates in biomedical research: Diseases*. Academic Press, San Diego, 415–460.
- QUOHS, A. (2003): Retrospektive Untersuchung zum Vorkommen von Erkrankungen in einer Weißbüschelaffenkolonie unter besonderer Berücksichtigung des Wasting Marmoset Syndroms. Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.
- RICHTER, C. B. (1984): Biology and diseases of Callitrichidae. In: J. G. FOX, B. J. COHEN u. F. M. LOEW (Hrsg.): *Laboratory animal medicine*. Academic Press, Orlando, 353–385.
- SAINSBURY, A. W., J. K. KIRKWOOD und E. C. APPLEBY (1987): Chronic colitis in common marmosets (*Callithrix jacchus*) and cotton-top tamarins (*Saguinus oedipus*). *Vet. Rec.* 121, 329–330.
- SAINSBURY, A. W., A. A. CUNNINGHAM, C. M. HAWKEY und O. A. GARDEN (1992): Conditions causing loss of weight in marmosets. *Assoc. Brit. Wild Anim. Keepers* 17, 16–22.
- SCHROEDER, C., T. MOTHES und D. ROGGENBUCK (1997): Hohe Level zirkulierender IgA-Immunkomplexe und IgA-Gliadin-Antikörper bei Krallenaffen des Deutschen Primatenzentrums. *Verh. Ber. Erkr. Zootiere* 38, 243–251.
- SCHROEDER, C., A. A. OSMAN, D. ROGGENBUCK u. T. MOTHES (1999): IgA-gliadin antibodies, IgA-containing circulating immune complexes and IgA glomerular deposits in wasting marmoset syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 14, 1875–1880.

- SHIMWELL, M., B. F. WARRINGTON und J. S. L. FOWLER (1979):
Dietary habits relating to 'wasting marmoset syndrome' (WMS).
Lab. Anim. 13, 139-142.
- TRIBE, G. W. (1978): Wasting syndrome in primates. Primate Sup-
ply 4, 15-17.
- TUCKER, M. (1984): A survey of the pathology of marmosets (*Cal-
lithrix jacchus*) under experiment. Lab. Anim. 18, 351-358.

Anschrift der Verfasser:

Martina Zöllner, Kerstin Mätz-Rensing und Franz-Josef Kaup (alle
Autoren hier aufführen?) ((TITEL?!)), Deutsches Primatenzentrum
GmbH, Abteilung Infektionspathologie, Kellnerweg 4, 37077 Göt-
tingen, Tel. (05 51) 38 51-278 /-386 /-241, Fax (05 51) 38 51-442,
E-Mail: mzoeller@dpz.gwdg.de, kmaetz@gwdg.de, fkaup@gwdg.de