

dr Regina Wagner, specjalista dermatolog

Alergie u psów i kotów

PRZEGLĄD DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ ORAZ TERAPII

Atopia oznacza genetycznie uwarunkowaną predyspozycję do rozwijania się alergii na alergeny środowiskowe przy udziale przeciwciał klasy IgE. Atopowe zapalenie skóry jest genetycznie predysponowaną chorobą alergiczną skóry, przebiegającą z zapaleniem oraz świądem, charakteryzującą się typowym obrazem klinicznym i najczęściej związaną z obecnością przeciwciał klasy IgE swoistych dla różnych alergenów środowiskowych (The American College of Veterinary Dermatology: Task Force on Canine Atopic Dermatitis).

Ponieważ pierwotnie zakładano, że pies kontaktuje się z alergenami przez układ oddechowy, zadomowiło się określenie „alergia wziewna”. Dzisiaj przypuszcza się, że alergeny do organizmu dostają się przez skórę, gdzie inicjują szereg mechanizmów układu immunologicznego: alergen (np. pyłek drzew), łącząc się z cząsteczką IgE związaną z komórką tuczną, powoduje jej degranulację i uwolnienie substancji takich jak histamina, heparyna, serotonina, tryptyna, chymotrypsyna i kalikreina, które odpowiadają za powstanie objawów alergii.

OBJAWY

Głównym objawem atopowego zapalenia skóry jest świąd, który na początku choroby występuje bez zmian skórnych („*an itch that rashes rather than a rash that itches*”; świąd *in sine materiae*). Dotyczy to głównie głowy (50% atopików) oraz kończyn (75% atopików) (Willemse i Van Den Brom, 1983; Wagner, 1995). Jedyną pierwotną zmianą skórną jest zaczerwienienie (Scott i wsp., 1995). Jednak z powodu nasilającego się świądu wskutek drapania się powstają zmiany wtórne. U jednej do dwóch trzecich przypadków stwierdza się wtórne powierzchniowe zapalenie skóry na tle bakte-

ryjnym (*pyoderma*), (Scott, 1981; Willemse i Van Den Brom, 1983; Griffin, 1993; Wagner, 1995). Czasami u psów atopików obserwuje się głębokie ropne zapalenie skóry, bakteryjne zapalenie łap oraz tzw. „*hot spots*”. U 25,5% przypadków z zapaleniem skóry na tle *Malassezia spp.* można potwierdzić atopię (Plant, 1991). W dalszej kolejności atopia jest najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia ucha zewnętrznego.

U kota, podobnie jak w przypadku wszystkich innych alergii, obraz choroby może być różny: najczęstszym objawem są zadrapania wywołane przez samego kota z powodu świądu (z których następnie występują wrzody). Stwierdza się również występujące pojedynczo lub razem symetryczne wyłysienia, prosówkowe zapalenie skóry lub zespół eozynofilowy.

ROZPOZNANIE

Szczegółowy wywiad jest nieodzownym elementem w stawianiu rozpoznania atopii. U 32% do 75% przypadków choroba początkowo manifestuje się występującym sezonowo świądem, z którego następnie u ponad 75% przypadków rozwija się w problem całoroczny (Wagner, 1995). U 75% przypadków choroba zaczyna się w wieku od 6 miesięcy do 3 lat (Wagner, 1995).

Nie można jednak oczekiwać skuteczności terapii, jeśli leczy się objawy kliniczne bez całościowego ujęcia problemu pacjenta (Ackerman, 1989).

Badanie poziomu przeciwciał klasy IgE w surowicy nie nadaje się jako badanie przesiewowe w podejrzewaniu atopii u psów (Hill i wsp., 1995).

Test śródskórny

Polega na śródskórnej iniekcji niewielkich ilości ekstraktów alergenów. Alergen łączy się do dwóch, swoistych dla alergenu, cząsteczek IgE, które z kolei przyłączone są do błony komórkowej mastocytu. Przez związanie alergenu z IgE dochodzi do degranulacji mastocytów i uwolnienia aktywnych czynników, które po 15-30 minutach powodują powstanie zaczerwienienia.

Pozytywny wynik testu śródskórnego potwierdza obecność swoistych przeciwciał, jednak nie zawsze w takim przypadku pacjent musi być atopikiem. Dlatego każda pozytywna reakcja musi być oceniana w połączeniu z informacjami z wywiadu, np. zgodnością czasową pomiędzy objawami a dającymi pozytywne reakcje alergenami. Negatywny wynik testu śródskórnego niekoniecznie jednak musi wykluczać atopię.

ELISA (Enzym-Linked-Immuno-Sorbent-Assay)

Zalety testów opartych o badanie krwi polegają na tym, że mogą być wykonywane również u pacjentów z ciężkimi zmianami skórnymi. Wyliminowany zostaje również problem golenia pacjentów, który szczególnie u zwierząt wystawowych jest często przeszkodą nie do pokonania.

Ze względu na stosunkowo proste postępowanie w przypadku serologicznych testów alergicznych, w porównaniu do testów śródskórnych, będą one w dalszym ciągu metodą z wyboru dla wielu lekarzy weterynarii. Za pomocą serologicznego testu alergicznego mierzone jest miano swoistych dla alergenu przeciwciał klasy IgE w surowicy. W ten sposób zastosowanie takich testów ogranicza się do uwarunkowanych przeciwciałami klasy IgE alergii typu natychmiastowego (reakcje typu I). Typowa reakcja alergiczna charakteryzuje się nadprodukcją IgE swoistych dla pospolitych antygenów środowiskowych (pyłki, roztocza, owady itp.).

Poliwalentne alergeny łączą się do przeciwciał klasy IgE, które z kolei przyłączone są do receptora FcεR1 o wysokim powinowactwie na błonie komórkowej mastocytów i bazofilów, uruchamiając reakcję łańcuchową złożoną z cytokin i czynników prozapalnych. Dochodzi do degranulacji ziarnistości mastocytów i uwolnienia zawartych w nich mediatorów oraz do syntezy de novo mediatorów prozapalnych. Układ immunologiczny potrzebuje zaledwie kilku minut, aby zareagować na alergen, stąd też określenie „reakcja typu na- ▶

▷ tychmiastowego” (reakcja typu I wg klasyfikacji Gel i Coombs).

Wyjątkowo swoisty i czuły, a przez to jednoznaczny w interpretacji, co jest szczególnie istotne w planowaniu immunoterapii swoistej, jest tzw. **test receptora Fcε[®]**. Nie wymaga on golenia ani premedykacji pacjenta, a dzięki wystandaryzowanej procedurze gwarantuje obiektywną interpretację wyników, jak również ich wysoką powtarzalność. Biologiczna aktywność przeciwciał IgE jest regulowana przez receptor FcεR1 o wysokim powinowactwie. Łańcuch α tworzy miejsce wiążące, a łańcuchy α i γ odpowiadają za przekazywanie sygnału do wnętrza komórki. W kompleksie IgE-FcεR1 obie cząsteczki łączą się w stosunku 1:1, tzn. jedna cząsteczka IgE łączy się z jednym łańcuchem α (Bloebaum i wsp., 2004).

Test receptora Fcε[®] wykorzystuje wysoką swoistość oraz powinowactwo receptora Fcε (FcεR1α) komórek tucznych oraz granulocytów zasadochłonnych do wykrywania w surowicy przeciwciał IgE, które odpowiadają za degranulację komórek tucznych. W odróżnieniu od innych „klasycznych”, testów alergicznych w teście receptora Fcε[®] wiązanie pomiędzy FcεR1 a przeciwciałem jest tak swoiste, że wy-

klucza możliwość przyłączenia się innych immunoglobulin. Zasadę działania testu przedstawia diagram 1.

Podobnie jak w przypadku testów śródskórnych należy przestrzegać okresów odstawienia leków. Dla sterydów długo działających zaleca się 3-miesięczny okres przed pobraniem krwi, dla doustnego prednizonu – 6 tygodni, a 1–2 tygodnie – dla preparatów sterydowych o działaniu miejscowym. Ze względu na stosunkowo krótki okres półtrwania przeciwciał IgE w surowicy nie bez znaczenia jest czas pobrania materiału, a tym samym wykonania badania. Ze względu na różną koncentrację oraz okres półtrwania swoistych dla alergenu IgE w surowicy oraz skórze u psów może wystąpić sytuacja, w której w badaniu serologicznym poza „sezonem alergicznym”, wyniki dla alergenów sezonowych mogą być negatywne, gdy tymczasem test śródskórny będzie dawał wynik pozytywny przez wiele miesięcy (De Weck i wsp., 1997; Loesenbeck, 2000).

Zasadniczo test receptora Fcε[®] może dawać również pozytywne wyniki mimo braku klinicznych objawów alergii. Wy tłumaczeniem tego może być teoria wartości progowej (diagram 2), wg której na nasilenie objawów klinicznych ma wpływ sze-

reg czynników, które się sumują i dopiero po przekroczeniu indywidualnej wartości progowej prowadzą do powstania objawów. Z medycyny człowieka wiadomo, że istnieje tzw. „wewnątrzpochodna”, atopia. Ta postać u ludzi dotyczy ok. 40% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wykazuje ona takie same objawy kliniczne, jak w przypadku atopowego zapalenia skóry, jednak nie wykrywa się przeciwciał IgE ani w teście śródskórnym, ani w serologicznym (Schmid i wsp., 2001).

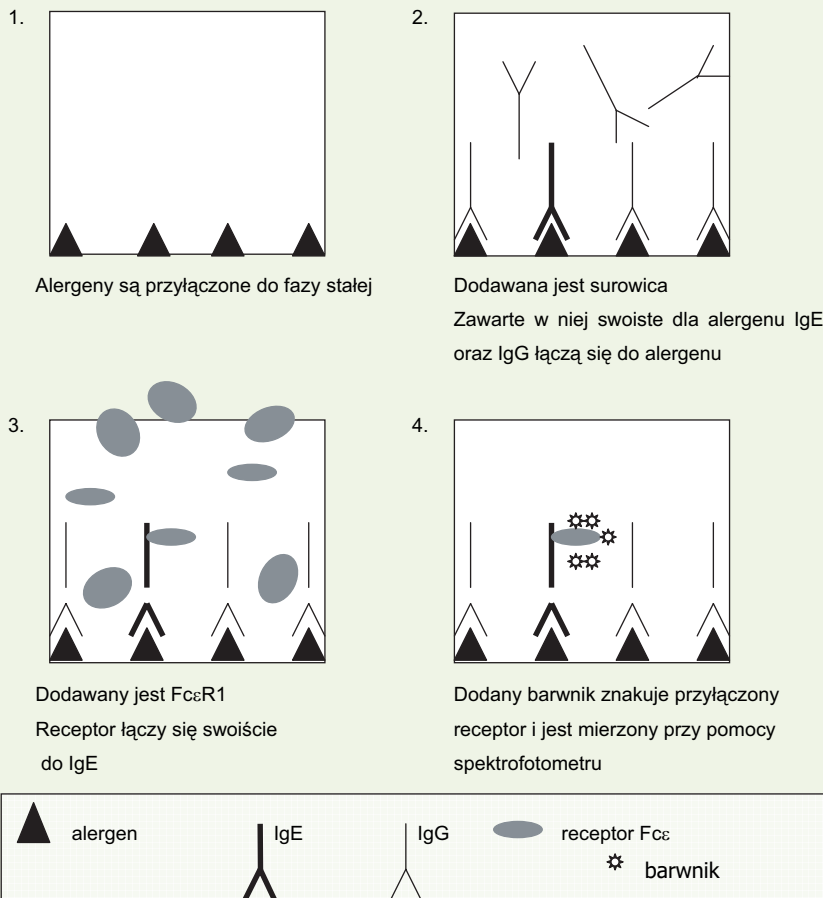
Oznacza to, że diagnoza „alergia” jest rozpoznaniem klinicznym, które jest stawiane na podstawie wiadomości z wywiadu oraz badania klinicznego. Tylko w takim związku można analizować wyniki testu alergicznego.

LECZENIE

Bez dyskusyjna jest teza, że najlepszym rodzajem terapii w przypadku chorób o podłożu alergicznym jest unikanie alergenu. Jednak bardzo często zmiana warunków utrzymania zwierząt jest czasowo- i kosztocłonna, przez co nie można jej zapewnić. Jako alternatywę często przedstawia się leczenie objawowe, polegające przede wszystkim na podawaniu sterydów z ewentualnym dodatkami środków paliatywnych. Ponieważ leczenie atopii wymaga dłuższych okresów, zaleca się wybieranie glikokortykoidów krótko działających (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon). Prednizon powinien być podawany co drugi dzień, aby ograniczyć stosowaną długoterminowo supresję nadnerczy (diagram 1, plan leczenia dla kotów: 2 mg/kg; uwaga! dla psa: 1 mg/kg).

Dla znacznej części przypadków z alergicznymi schorzeniami skóry alternatywną metodą skutecznego leczenia może być stosowanie **immunoterapii swoistej (SIT)**, zwanej często **odczuleniem** (Beech i Merryman, 1986; Anderson i wsp., 1996; Andrews i Schmeitzel, 1999; Hunsinger, 2003). Immunoterapia swoista oznacza stopniowe przyzwyczajanie organizmu do wzrastających dawek alergenu celem zmniejszenia reakcji alergicznej. Jej mechanizm działania jest kompleksowy i indukuje szereg procesów immunologicznych. Najpopularniejsza teoria na temat działania immunoterapii swoistej opisuje jej modulujący wpływ na funkcję limfocytów T przez powstawanie antygenowo swoistych, supresorowych komórek populacji Th1. Produkowany przez limfocyty Th1 interferon-γ hamuje powstawanie przeciwciał klasy IgE oraz limfocytów Th2. Stymulacja układu odpornościowego przebiega przede wszystkim miejscowo w skórze, w mniejszym stopniu w krwi, i dlatego sprawdzenie skuteczności terapii może być trudne. Teoria blokujących przeciw-

Diagram 1: Test receptora Fcε[®] (FcεR1α) w diagnostyce alergii



ciał klasy IgG jest nadal kontrowersyjna. Stwierdzone we krwi limfocyty T, produkujące IL-10, wykazują działanie antyalergiczne, jak również wspomagają produkcję IgG. Immunoterapia swoista moduluje więc patofizjologiczne mechanizmy prowadzące do schorzeń alergicznych. W medycynie człowieka jako zaletę odczulania wymienia się uniknięcie nowego uczulenia (Bousquet, 2004). U ludzi zalecany okres stosowania immunoterapii swoistej wynosi od 3 miesięcy do 5 lat. Jednak w weterynarii, w przypadku gdy pacjent dobrze reaguje na odczulanie, zaleca się dożywotnią kontynuację terapii. Doświadczenie bowiem pokazuje, że po odstawieniu terapii, najczęściej po 1-2 latach, należy liczyć się z nawrotem choroby.

Zarówno dla lekarza weterynarii, jak i dla pacjenta decydującą rolę odgrywa skuteczność leczenia. Z przeprowadzonych przez nas badań wynika, że u 75% pacjentów z atopowym zapaleniem skóry po zastosowaniu immunoterapii swoistej udało się ograniczyć objawy kliniczne, a nawet zupełnie je wyeliminować (Heil-Franke i Hunsinger, 2002; Hunsinger, 2006). Pokrywa się to w znacznym stopniu z danymi literaturowymi, które podają skuteczność odczulania na poziomie 70-80% (Halliwell, 1977; Willemse, 1994; Müller, 1995; Hofmann, 2000).

W dalszej kolejności wyniki badań wskazują, że skuteczność terapii podnosi się, jeśli nastąpi wczesne postawienie diagnozy (test śródskórny lub serologiczny oraz objawy kliniczne) oraz podjęcie leczenia. Pozytywny efekt wykazują również działania pomocnicze, jak np. redukcja alergenu w środowisku zwierzęcia (Halliwell, 1997), gdy tymczasem rasa oraz płeć pacjenta nie mają wpływu na skuteczność terapii.

Interesująca jest również zależność między wiekiem pacjenta a skutecznością leczenia. U zwierząt poniżej 1. roku stwierdza się tylko niewielką skuteczność odczulania. Przypuszcza się, że powodem tego jest niedojrzałość układu immunologicznego lub nierozpoznana alergia pokarmowa, które mogą podtrzymywać obraz choroby.

Przez zmianę środowiska lub karmy, jak również dzięki terapii towarzyszącej można przesunąć początek odczulania do czasu, gdy zwierzę ukończy 1. rok. Należy jednak wtedy w przygotowaniu immunoterapii swoistej uwzględnić wyniki aktualnego testu alergicznego, tak aby sprawdzić, czy nie pojawiły się nowe reakcje alergiczne.

Przy praktycznym braku działań ubocznych immunoterapia swoista staje się dla zwierząt w wieku 1-10 lat na dzień dzisiejszy najbardziej obiecującym rodzajem terapii. 24% przypadków z tej grupy wiekowej po zastosowaniu odczulania było wolne od objawów, a ponad 75% wykazało znaczne

Diagram 2: schematyczne przedstawienie teorii wartości progowej

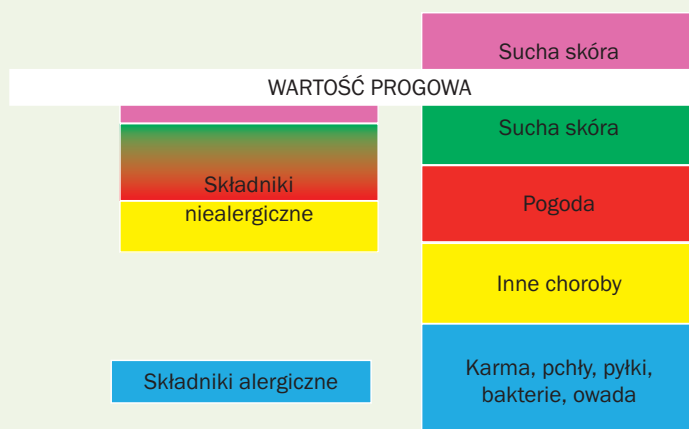


Diagram 3:

PREDNIZOLON – PLAN LECZENIA

dla zwierzęcia.....„Petzi” 5kg.....właściciel.....
Mader.....

Początek leczenia: 4.12.06.....Koniec leczenia:

Dawkowanie: 2....mg/kg.....

Prednizolon tabletki 5 mg

dzień	data	rano	wieczorem	dzień	data	rano	wieczorem
1.	4.12.06	1	1	19.	22.		0
2.	5.12	1	1	20.	23.		2
3.	6.12		2	21.	24.		0
4.	7.		2	22.	25.		1 ½
5.	8.		1 ½	23.	26.		0
6.	9.		2	24.	27.		1 ½
7.	10.		1 ½	25.	28.		0
8.	11.		2	26.	29.		1
9.	12.		1	27.	30.		0
10.	13.		2	28.	31.		1
11.	14.		1	29.	1.1.07		0
12.	15.		2	30.	2.1.		½
13.	16.		½	31.	3.1.		0
14.	17.		2	32.	4.		½
15.	18.		½	33.	5.		0
16.	19.		2	34.	6.		.
17.	20.		0	35.	7.		.
18.	21.		2	36.	8.		.

Uwaga: u zwierzęcia może zwiększyć się apetyt oraz pragnienie; dlatego należy uważać na przybieranie masy ciała.

Przy bieguncie lub wymiotach tabletkę podać w karmie. Przy dłuższej utrzymującej się bieguncie lub wymiotach poinformować należy lekarza weterynarii.

Należy uważnie obserwować, kiedy pojawia się problem zwierzęcia i wrócić do wcześniejszej dawki skutecznej oraz poinformować lekarza weterynarii.

► zmniejszenie objawów klinicznych, w tym świądu oraz zapalenia skóry.

W przeciwieństwie do wyników badań Zur i wsp. (2002), którzy badając 169 psów nie stwierdzili żadnego wpływu wieku na skuteczność odczulania, nasze badania wskazują, iż skuteczność immunoterapii swoistej spada wraz z wiekiem (Heil-Franke i Hunsinger, 2002; Hunsinger, 2006). W wieku powyżej 10 lat wprawdzie obserwowano jeszcze pozytywne efekty, jednak ponad 40% psów nie reagowało na odczulanie. Można przypuszczać, że dzieje się tak z powodu starzenia się układu immunologicznego, ponieważ psy te w zależności od rasy mogły być traktowane jako pacjenci geriatryczni. Wyniki te pokrywają się z doświadczeniami Nesbitta (1978) i DeBoera (1989), którzy wykazali, że młodszy pacjenci lepiej odpowiadają na odczulanie. Również Koch i Peters (1996) jako najlepszy dla immunoterapii wiek podają 1-10 lat.

Ważną rolę w skuteczności odczulania, oprócz indywidualnego dla pacjenta składu ekstraktu alergenów, odgrywa protokół stosowania. Potwierdzają to również wyniki Rossera (1998) i Petersa (2000). Immunoterapia swoista wykazała znacznie wyższą skuteczność w przypadku, gdy była przeprowadzana przez lekarza weterynarii, aniżeli wtedy, gdy została przekazana właścicielowi pacjenta. I tak brak skuteczności odczulania u kotów w przypadku przeprowadzania jej przez właściciela wyniósł 23,2%, a gdy była wykonywana przez lekarza weterynarii, miało to miejsce tylko w 9,5% przypadków (Hunsinger, 2006). Jeśli immunoterapia nie zostanie przekazana właścicielowi zwierzęcia, tylko będzie przeprowadzana przez lekarza weterynarii lub przynajmniej przez niego kontrolowana, wówczas istnieje możliwość indywidualnego dopasowania schematu leczenia do pacjenta. To również stanowi istotny składnik wpływający na skuteczność odczulania.

Podsumowując, można powiedzieć, że optymalnie przeprowadzona immunoterapia swoista dla znacznej części pacjentów z atopią stanowi budzącą nadzieję alternatywę dla leczenia farmakologicznego i cechuje się wyjątkowo niskim poziomem działań ubocznych.

Podstawą gwarantującej sukces immunoterapii swoistej jest pewna diagnoza, która powinna zostać postawiona możliwie najszybciej po pojawieniu się pierwszych objawów. Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność odczulania jest odpowiednio wcześniej rozpoczęta terapia. Odczulanie rozpoczęte później może również być skuteczne, jednak statystycznie rzecz biorąc ma mniejsze szanse na powodzenie.

Optymalny wiek dla immunoterapii swoistej wynosi 1-10 lat. Nie zaleca się rozpoczynania odczulania w wieku poniżej 1. roku życia. Największe szanse na skuteczność odczulania mają te psy, które są uczulone na niewiele alergenów. Szczególnie skuteczny okazał się roztwór zawierający do 8 alergenów.

W dalszej kolejności skuteczność terapii zależy od czasu prowadzenia terapii, rygorystycznego przestrzegania planu leczenia, jak również indywidualnej opieki nad pacjentem. Ponieważ alergologia jest chorobą nieuleczalną, wykazująca skuteczność immunoterapii swoista powinna być kontynuowana latami, a nawet przez całe życie. Zaleca się również regularną kontrolę kliniczną terapii przez prowadzącego lekarza weterynarii, ponieważ w pojedynczych przypadkach konieczne okazać się może indywidualne dopasowanie wysokości dawki lub przerwy między iniekcjami. □

Piśmiennictwo

- Ackerman L.: *Adverse Reaction to Foods*. "J Vet Allergy Clin Immunol.", 1993; 1 (1): 18-22.
- Ackerman L.J.: *Practical feline dermatology*. [W:] *Practical feline dermatology*. 1989; (ed. 2): 264.
- Anderson G., Belton P., Jahren E., Lange H., Kleider N.: *Immunotherapy trial for horses in British Columbia with Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) hypersensitivity*. "J. Med. Entomol.", 1996, 33, 458-466.
- Andrews F., Schmeitzel L.: *An update on chronic obstructive pulmonary diseases in horses*. "Vet. Med.", 1999, 94, 171-181.
- Beech J., Merryman G.: *Immunotherapy for equine respiratory disease*. "J. Equine Vet. Sci.", 1986, 6, 6-10.
- Bjorksten B., Kjellman B.N.I., Zeiger R.S.: *Development and prevention of allergic disease in childhood*. [W:] Middleton E., Reed C., Ellis E.: *Allergy Principles and Practice*. Mosby Year Book, St. Louis, MO, 1998, 829-830.
- Bousquet J.: *Primary and Secondary Prevention of Allergy and Asthma by Allergen Therapeutic Vaccines*. [W:] Lockey R.F., Bukantz S.C., Bousquet J.: *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Marcel Dekker, New York 2004, 105-114.
- Burks W.: *Food Allergens*. [W:] Lockey R.F., Bukantz S.C., Bousquet J.: *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 2004.
- Carlotti D.N., Remy I., Prost C.: *Food allergy in dogs and cats: a review and report of 43 cases*. "Vet. Dermatol.", 1990, 1, 55-62.
- De Weck A.L., Mayer P., Schiessl B.: *Genetics and regulation of the IgE response leading to experimentally induced atopic-like dermatitis in beagle dogs*. Proceedings Annual Meeting of the American Association of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology, Nashville 1997, 76-77.
- De Boer D.J.: *Survey of intradermal skin testing practices in North America*. "J Am Vet Med Assoc", 1989 Nov 15, 195(10):1357-1363.
- Griffin C.E.: *Canine Atopic Disease*. [W:] Griffin C.E., Kwoczk K.W., Macdonald J.M.: *Current Veterinary Dermatology*. Mosby Year Book, Missouri 1993, 99-120.
- Halliwel R.E.: *Efficacy of Hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in vitro testing for allergen-specific immunoglobulin E*. "J Am Anim Hosp Assoc.", 1997, 33(3): 282-8.
- Halliwel R.E.W., Gordon C., Horvath C., Wagner R.: *IgE and IgG antibodies to food antigens in sera from normal dogs, atopic dogs and dogs with adverse food reactions*. "Vet. Dermatol.", 2004, 15(1), 2.
- Halliwel R.E.W.: *Comparative aspects of food intolerance*. "Vet Med.", 1992, 87: 893-899.
- Heil-Franke G., Hunsinger B.: *Spezifische Immuntherapie (SIT) beim Hund: Einfluss von Tieralter, Art und Anzahl der Allergene*. "Kleintierpraxis.", 2002, 47(8): 483-487.
- Hill P.B., Moriello K.A., De Boer D.J.: *Concentrations of total serum IgE, IgA, and IgG in atopic and parasitized dogs*. "Vet. Immunol. Immunopathol.", 1995, 44, 105-113.
- Hillier A., Griffin C.E.: *The ACVD task force on canine atopic dermatitis (X): is there a relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions?* "Vet Immunol Immunop.", 2001, 81, 227-231.
- Hofmann B.: *Therapieerfolg bei der Spezifische Immuntherapie atopischer Hunde*. "Kleintiermedizin", 2000, 5: 223-225.
- Hunsinger B., Oldenburg-Ficht G., Wagner R.: *First results with the Sensitest® to detect allergen specific antibodies (IgE und IgG) towards various food allergens in dogs*. Proc. ESDV Congress, Lisboa, 2006.
- Hunsinger B.: *Persönliche Mitteilung; interne Statistik SIT bei Katzen*. Laboklin, 2006.
- Hunsinger B.: *Diagnostik und Spezifische Immuntherapie allergisch bedingter Erkrankungen*. "Pferde Spiegel.", 2003, 4, 10-14.
- Jackson H.A., Hammerberg B.: *Evaluation of a spontaneous canine model of immunoglobulin E-mediated food hypersensitivity: dynamic changes in serum and fecal allergen-specific immunoglobulin E values relative to dietary change*. "Comp. Med.", 2002, 54(4), 316-321.
- Jeffers J.G., Meyer E.K., Sosis E.J.: *Responses of dogs with food allergies to single-ingredient dietary provocation*. "J. Am. Vet. Med. Assoc.", 1996, 209, 608-611.
- Koch H.J., Peters S.: *Allergische Reaktionen der Haut*. Drupa-Verlag, Bad Schwartau 1996.

dr Regina Wagner
Laboklin Linz
A-4040 Linz-Urfahr
Rosenstr.1
e-mail: laboklin@linznet.at