

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 139 (1997)

Heft: 6

Artikel: Fallvorstellung : Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz (BLAD) in der Schweiz

Autor: Meylan, M. / Abegg, R. / Sager, H.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-591447>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 29.03.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Fallvorstellung: Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz (BLAD) in der Schweiz

M. Meylan¹, R. Abegg¹, H. Sager², T.W. Jungi², J. Martig¹

Zusammenfassung

Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz (BLAD) ist ein letaler kongenitaler Immundefekt, der bei Holstein-Friesian-Rindern in zahlreichen Ländern beobachtet wird. Er ist auf einen autosomal rezessiven Gendefekt in einem Adhäsionsmolekül, dem CD18, zurückzuführen. Dadurch fehlen den Leukozyten die Leukozyten-Integrine, welche bei der Adhäsion der Neutrophilen ans Endothel und bei deren Auswanderung in Infektionsherde eine Schlüssel-Rolle spielen. Bei einem 14 Tage alten Holstein-Friesian-Kalb, das wegen Omphalophlebitis in die Klinik eingewiesen wurde, wurde aufgrund der starken Neutrophilie die Verdachtsdiagnose BLAD gestellt. Mittels Durchflusszytometrie, Abstammungs-Analyse und «Restriction fragment length polymorphism» (RFLP) konnte diese Diagnose erstmals in unserem Land bestätigt werden.

Schlüsselwörter: Immundefizienz – Rind – Integrine – Leukozyten – Adhäsionsdefekt

Case report: Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) syndrome in Switzerland

Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD) Syndrome is a lethal congenital immunodeficiency caused by the strong reduction in the expression of leukocyte integrins ($\beta 2$ integrins) on the surface of leukocytes. Therefore, neutrophils from BLAD animals lack the capacity to adhere to the endothelium, a necessary step in their emigration into foci of infection. Due to the virtual absence of neutrophil-mediated host defense, animals suffer from recurrent infection of the respiratory and gastrointestinal tracts and finally succumb to infections. A 14 days old Holstein-Friesian calf showing omphalophlebitis and leukocytosis, was referred to our clinic. It was found to suffer from several febrile episodes of infection. The tentative diagnosis BLAD could be confirmed for the first time in Switzerland by flow cytometry, pedigree analysis and by restriction fragment length polymorphism.

Key words: immunodeficiency – cattle – integrins – leukocytes – adhesion deficiency

Einleitung

Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz (BLAD) ist ein letaler kongenitaler Immundefekt, der bei Holstein-Friesian-Rindern beobachtet wird (Shuster et al., 1992; Kehrli et al., 1990; Lienau et al., 1994). Erstmals in der Schweiz konnten wir unlängst einen Fall von BLAD einwandfrei diagnostizieren.

Klinik

Anamnese

Ein vierzehn Tage altes, weibliches, 59 kg schweres Holstein-Friesian-Kalb wurde mit folgender Anamnese in unsere Klinik eingeliefert: Seit 3 Tagen bestand trotz Behandlung mit Antibiotika und Entzündungshemmern (Flumethason) eine Omphalitis bei sich verschlechterndem Allgemeinzustand, seit einem Tag Anorexie.

Klinischer Verlauf

Der Status Präsens beim Klinikeintritt zeichnete sich durch guten Nährzustand, leichte Exsikkose, Apathie und Sägebockstellung aus. Die Körpertemperatur betrug 39.2 °C, die Herzfrequenz: 120/Min, die Atemfrequenz: 40/Min. Mittels Atemhemmung konnte Husten ausgelöst werden; bei der Lungenauskultation war das periphere Atemgeräusch über beiden Zwerchfellsappen verstärkt. Der äussere Nabel war vergrössert (6 cm im Durchmesser) und derb; aus einer Fistelöffnung konnte wenig krümeliges Sekret abgepresst werden. Bei tiefer Abdominalpalpation war ein Strang nach kranial verfolgbar; die klinische Diagnose einer Omphalophlebitis wurde sonographisch bestätigt. Eine Leberbeteiligung war nicht darstellbar. Die Untersuchung der übrigen Organsysteme ergab keine pathologischen Befunde.

Im Blut wurde eine massive Leukozytose (60.7×10^9 Leukozyten/l) festgestellt. Das Differential-Blutbild zeigte eine massive Neutrophilie (55.1×10^9 /l) ohne Linksverschiebung, eine Monozytose und Lymphopenie. Ein Teil dieser Befunde wurde als Folge der Vorbehandlung mit Kortikosteroiden interpretiert, wobei das Ausmass der Neutrophilie nicht aufgrund der Flumethasonverabreichung allein erklärt werden konnte. Der Gesamtproteingehalt im Serum war mit 86.8 g/l, bedingt durch massive Vermehrung der Globuline, speziell der β_2 -Fraktion (25.09 g/l), stark erhöht. Aufgrund der Befunde wurde die Diagnose einer fistulierenden Omphalophlebitis und die Verdachtsdiagnose einer Pneumonie gestellt. Die initiale Behandlung bestand in einer Dauertropfinfusion mit physiologischer Kochsalzlösung, worauf sich Allgemeinzustand und Appetit verbesserten. Während sieben Tagen wurde das Tier parenteral mit Penicillin (40 000 IE/kg KG, SID) behandelt; der Nabelabszess wurde über die Fistelöffnung mit verdünnter Jodlösung gespült.

Am vierten Tag des Klinikaufenthaltes zeigte das Kalb übelriechenden, schmierigen Durchfall, bei unverändert gutem Allgemeinzustand und Appetit. Das Blutbild zeigte weiterhin eine durch Neutrophilie bedingte Leukozytose (29.3×10^9 Leukozyten/l, mit 69.8% Neutrophilen), bei bestehender Monozytose und normalisierter Lymphozytenzahl. Die Untersuchung des Kotes ergab für Kryptosporidien und Rotavirus einen negativen, für Coronaviren einen verdächtigen Befund. Am darauffolgenden Tag normalisierte sich der Kot ohne weitere Therapie.

Am achten Tag wurde die Nabelgegend erneut sonographisch untersucht mit dem gleichen Befund wie am Eintrittstag. Bei der Nabeloperation am nächsten Tag wurde die entzündete Lebervene marsupialisiert, weil sich die Entzündung bis 5 cm tief in die Leber erstreckte. Die Chemotherapie wurde während einer Woche weitergeführt. Am vierten Tag nach der Operation eröffnete man den Abszess-Stumpf der Umbilikalvene. Eine Woche lang wurde darauf täglich durch die Fistelöffnung mit verdünnter Jodlösung gespült; es konnten jeweils nur sehr wenig kleine, weisse, griesartige Fetzen ausge-

schwemmt werden. Rezidivierende Fieberschübe rechtfertigten weitere hämatologische Untersuchungen. Dabei wurde eine persistierende Leukozytose mit segmentkerniger Neutrophilie festgestellt. Dieser Befund gab Anlass zu einer Untersuchung auf BLAD. Eine erneute sonographische Untersuchung des Nabels zeigte in der Leber einen zweiten, mit der immer noch verdickten Nabelvene nicht in direktem Zusammenhang stehenden Entzündungsherd mit einem Durchmesser von ungefähr 4 cm. Bis zum Ende seines Klinikaufenthaltes waren Allgemeinzustand und Appetit des Kalbes gut. Die Temperatur schwankte weiterhin zwischen 39.0 und 39.6 °C. Bei der Lungenauskultation wurden weiterhin verstärkte periphere Atemgeräusche festgestellt. Anlässlich der Austrittsuntersuchung nach 35 Tagen Klinikaufenthalt wog das Kalb 70 kg, die Nabelinzision war primär verheilt, die Marsupialisationsstelle war noch schmerzhaft und zeigte eine verzögerte Wundheilung. Auf Wunsch des Besitzers wurde das Kalb trotz langfristig schlechter Prognose zur Beobachtung nach Hause entlassen.

Verdachtsdiagnose

Aufgrund der klinischen Symptome, insbesondere der ausgeprägten Leukozytose mit segmentkerniger Neutrophilie, bestand der Verdacht auf BLAD (Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz). Bei dieser autosomal rezessiven Erbkrankheit fehlen sämtliche Leukozyten-Integrine (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18 und CD11d/CD18) auf der Oberfläche der Leukozyten. Dadurch fallen Immunfunktionen, die von diesen Adhäsionsmolekülen vermittelt werden, aus. Von grösster klinischer Relevanz ist die Adhäsion von Neutrophilen ans Endothel mittels des Leukozyten-Integrins CD11b/CD18, welche eine absolut notwendige Voraussetzung für das Einwandern von Neutrophilen in Infektions- und Entzündungsherde darstellt (Anderson, Springer, 1987). Die häufigen Infektionen erklären sich durch den praktischen Ausfall der Neutrophilen-Abwehr im Kampf gegen bakterielle und fungale Erreger.

Laboruntersuchungen und Epidemiologie

Durchflusszytometrie

Die Abwesenheit der Leukozyten-Integrine auf der Zelloberfläche wurde mit der Durchflusszytometrie bestimmt. Antikoagulierte Blut wurde nach Hamblin et al. (1992) behandelt, und die Zellen wurden mit Leukozyten-Integrin-spezifischen Antikörpern in einem indirekten Verfahren angefärbt. Die im Durchflusszytometer gemessene Fluoreszenz gab Auskunft über Vorhandensein der Leukozyten-Integrine auf der Oberfläche der Leukozyten. Die beiden gemessenen Leukozyten-Integrine, CD11a/CD18 (in unserer Messung durch anti-CD11a/CD18 erfasst) und CD11b/CD18 (in unserem Versuch durch anti-CD11b erfasst) waren deutlich vermindert (Tabelle 1). Daraus ergibt sich die Labor-Diagnose «starke

Verminderung der Leukozyten-Integrine». Die einzige bisher beim Rind bekannte Ursache für diese Diagnose ist das Vorliegen eines homozygoten Gendefekts im CD18-Gen (Shuster et al., 1992) und somit BLAD.

Tabelle 1: Relative Fluoreszenz der Leukozyten nach Fluoreszenz-Färbung mit Antikörpern

Antikörper-Spezifität	Leukozyten-Integrin	gesundes Kontrolltier	Patient	Reduktion Patient (%) *)
CD11a/CD18	ja	469.8 **)	17.7	99
CD11b	ja	228.0	12.8	100
MHC-Klasse-I	nein	79.2	193.6	erhöht
- (neg. Kontrolle)	nein	17.2	13.2	

*) Nach Hintergrund-Korrektion

**) Arbiträre Messeinheiten der Fluoreszenzintensität

Abstammungs-Analyse

BLAD ist bisher nur in Holstein-Friesian-Zuchten aufgetreten. Tiere mit CD18-Gendefekt liessen sich ausnahmslos auf den 1952 in den USA geborenen Holstein Zuchstier Osborndale Ivanhoe zurückführen (Shuster et al., 1992; Bernadina et al., 1993). Dieser Stier wies im CD18-Gen zwei Nukleinsäuren-Änderungen auf, wobei eine zu einer Aminosäuren-Änderung (von Asparaginsäure zu Glycin an Position 128) führte. Das defekte Allel wird gemäss dem Einbuchstabencode für Aminosäuren D128G genannt. Da der BLAD-Gendefekt schwerwiegende Folgen für ein homozygotes Tier hat und mit grossen Herdenverlusten verbunden ist, wird die Trägerschaft des BLAD-Allels D128G bei Zuchstieren seit einigen Jahren mittels DNA-Analyse bestimmt und im Zuchtbuch vermerkt. Der hier beschriebene Patient, ein Holstein-Friesian-Kalb, liess sich sowohl auf der mütterlichen als auch auf der väterlichen Linie auf Osborndale Ivanhoe zurückführen (Abb. 1). Von der Abstammung her wäre die Möglichkeit einer Homozygotie für das Allel D128G gegeben.

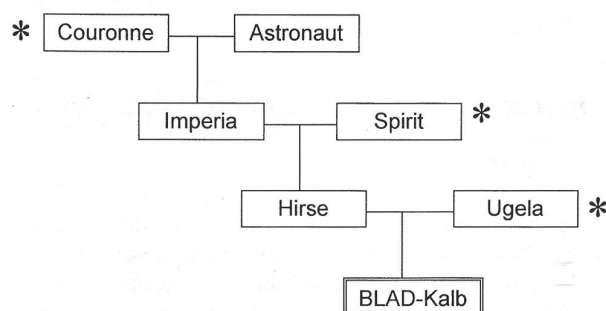


Abbildung 1: Osborndale Ivanhoe in der Abstammung des untersuchten BLAD-Kalbes (*)

DNA-Analyse

DNA, die aus mononukleären Zellen des Tieres isoliert wurde, wurde vom Institut für Tierzucht und Vererbungs-forschung der Tierärztliche Hochschule Hannover

freundlicherweise einer DNA-Analyse mittels «Restriction Fragment Length Polymorphism» (RFLP) gemäss Shuster et al. (1992) unterzogen. Mit dieser Methode lässt sich sowohl Homozygotie (BLAD) als auch Heterozygotie (gesunder Träger des D128G-Allels) erfassen. Die Analyse der eingesandten DNA bestätigte die Diagnose BLAD (Homozygotie für Allel D128G).

Diskussion

Zur Klinik

Beim Hausrind gehört die Erbkrankheit BLAD zusammen mit der «Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase» (DUMPS) (Poli et al., 1996; Lienau et al., 1994) zu den schwersten bekannten Gendefekten. Da es sich um einen Defekt der Immunzellen handelt, gehört BLAD zu den seltenen gut charakterisierten kongenitalen Immundefekten von Haustieren. Die Veränderung einer einzigen Aminosäure in einem Adhäsionsmolekül (CD18) führt zu einer letalen Störung der unspezifischen, von Neutrophilen vermittelten Abwehr (Shuster et al., 1992). Die betroffenen Tiere leiden deshalb auch an wiederholten bakteriellen und fungalen Infektionen im Respirations- und Gastrointestinaltrakt. Charakteristisch sind Periodontitis, Gingivitis bis hin zu nekrotisierenden Ulzerationen und zum Zahnausfall. Auch Pneumonien und Diarrhoe wurden beschrieben (Müller et al., 1994). Die beobachteten Nabelprobleme sind weniger typisch für BLAD, werden aber bei analogen Erkrankungen des Menschen (LAD; siehe unten) häufig gesehen. Eine vorübergehende Verbesserung wird durch Antibiotika erzielt. BLAD-Tiere haben stets eine ausgeprägte Neutrophilie. Histopathologisch fällt das Fehlen von Neutrophilen in Entzündungsherden auf. Der von uns diagnostizierte Fall wurde im Frühstadium erfasst und zeigte noch nicht alle der zu erwartenden Spätsymptome. Aufgrund der Erfahrung mit dieser Krankheit in anderen Ländern ist die Prognose als schlecht zu beurteilen, und es wird zur Euthanasie geraten.

Zur Pathogenese

Die hier beschriebene Krankheit hiess ursprünglich «Granulopathy Syndrome» (Hagemoser et al., 1983). Die pathogenetische Ursache, nämlich das Fehlen der Leukozyten-Integrine wurde 1990 von Kehrli et al. (1990) entdeckt. In Analogie zum damals bekannten Leukozyten-Integrin-Defekt beim Menschen (LAD für «Leukocyte Adhesion Deficiency») (Anderson, Springer, 1987) wurde der Name BLAD geprägt. Leukozyten-Integrine umfassen heterodimere Zell-Oberflächen-Antigene, die je aus einer Alpha-Kette (genannt CD11a,b,c, oder d) und aus einer Beta-Kette (genannt CD18 oder $\beta 2$) bestehen. Die genetische Ursache von LAD wurde Mitte der 80er Jahre (Anderson, Springer, 1987), die von BLAD 1992 aufgeklärt (Shuster et al., 1992). Ursache von BLAD ist ein

Aminosäuren-Austausch an Position 128 des CD18-Moleküls ($\beta 2$ -Kette). Durch die Veränderung der β -Kette können die α/β Dimere nicht gebildet und an die Zelloberfläche gebracht werden. Dadurch werden keine Leukozyten-Integrine exprimiert. Eine Adhäsion von Neutrophilen ans Epithel ist deshalb nicht möglich, wodurch auch eine Diapedese und Einwanderung in einen Infektionsherd ausbleibt. Obwohl der Neutrophilen-Adhäsionsdefekt den Krankheitsverlauf bestimmt, ist auch von Funktionsstörungen der Lymphozyten auszugehen. Dies mag die beobachtete verzögerte Transplantatabstossung in BLAD-Tieren erklären (Müller et al., 1995). Während beim Hausrind nur eine einzige Mutation bekannt ist, die BLAD verursacht (Allel D128G), sind bei LAD des Menschen mehrere Punktmutationen des CD18-Gens bekannt, die einen unterschiedlichen Schweregrad der Erkrankung bewirken (Anderson, Springer, 1987). Ein entsprechender Integrin-Defekt wurde auch beim Hund beschrieben (Giger et al., 1987).

Zur Epidemiologie

Heterozygote Träger des Allels D128G sind klinisch gesund und werden durch die Durchflusszytometrie nicht erfasst. In der Studie von Shuster et al. (1992) wurden 90% der für KB verwendeten Stiere Amerikas auf BLAD-Trägerschaft (Vorliegen eines Allels D128G) untersucht.

Es ergab sich eine Trägerquote von 14%. So ist es nicht erstaunlich, dass BLAD als Krankheit in praktisch allen Ländern mit Holstein-Friesian-Zucht von Argentinien bis Dänemark und Japan beobachtet wurde (Agerholm et al., 1993; Bernadina et al., 1993; Müller et al., 1994; Nagahata et al., 1994). In der Schweiz ist dies der erste vollständig dokumentierte Fall. Dies mag mit dem geographisch relativ beschränkten Zuchtgebiet der Holstein-Friesian zusammenhängen. Sicher hat auch die Kontrolle der BLAD-Trägerschaft durch den Zuchtverband dazu beigetragen. Seit einigen Jahren wird kein Samen mehr von BLAD-Trägern importiert. Eine Ausnahme bildet Fatal, der Sohn des bekannten BLAD-Träger-Stiers Ugela, der auch der Vater des beschriebenen Kalbes ist. Von den Nachkommen Fatales werden nur Nichtträger-Tiere für die Weiterzucht verwendet. Heute werden vom KB-Verband alle Stierkälber mit RFLP getestet. Bei Tieren aus gezielten Paarungen werden auch die Muttertiere untersucht. Nur Nichtträger werden in den Verband aufgenommen. Hingegen gibt es noch nicht typisierte, potentielle BLAD-Trägerinnen in der Holstein-Friesian-Zucht. Hirse, die Mutter des Patienten, ist ein solches Beispiel. Dank der Möglichkeit, Trägartiere mittels RFLP identifizieren zu können, ist zu erwarten, dass BLAD-Fälle mit der Zeit verschwinden werden. Andererseits ist nicht auszuschliessen, dass ein ähnlich seltenes Ereignis, das zum defekten CD18 führte, auch in anderen Linien und Rassen des Hausrindes irgendwann durch eine neue Mutation eintritt.

Rapport d'un cas: Syndrome de déficience de l'adhésion de leucocytes de bovins en Suisse

Le syndrome de déficience de l'adhésion de leucocytes de bovins (DALB) est une déficience immunitaire létale et congénitale causée par une forte réduction de l'expression des intégrines $\beta 2$ sur la surface des leucocytes. En conséquence, les neutrophiles d'animaux atteints de DLAB n'ont pas la capacité d'adhérer sur l'endothélium, une étape nécessaire pour la migration dans les foyers d'infection. Suite à l'absence virtuelle de la défense de l'hôte par les neutrophiles, les animaux souffrent d'une infection périodique des systèmes respiratoire et gastrointestinal pour finalement succomber aux infections. Un veau Holstein-Frison âgé de 14 jours, présentant une omphalophlébite associée à une leucocytose et plusieurs épisodes de fièvre, a été admis dans notre clinique. Le diagnostic de DLAB a pu être confirmé pour la première fois en Suisse par cytométrie de passage, par analyse de pedigree et par «restriction fragment length polymorphism».

Presentazione d'un caso: deficienza d'adesione leucocitaria bovina (BLAD) in Svizzera

La deficienza d'adesione leucocitaria bovina (BLAD) è un difetto immunitario congenito letale che viene osservato in manzi della razza Holstein-Friesian in diversi paesi. Esso è da ricondurre ad un difetto genetico recessivo della molecola adesiva CD18. Con questo, i leucociti non esprimono a sufficienza gli integrini leucocitari ($\beta 2$ -integrini) sulla propria superficie. Perciò, i leucociti neutrofili d'animali affetti da BLAD non possiedono la capacità d'aderire all'endotelio, un passo importante per la loro migrazione nei tessuti infetti. In seguito alla mancanza d'una difesa immunitaria di tipo neutrofilo, gli animali soffrono d'infezioni ricorrenti dell'apparato respiratorio e gastrointestinale, finalmente soccombendo alle infezioni. Un vitello di 14 giorni di razza Holstein-Friesian con sintomi di onfaloflebite e leucocitosi è stato inviato alla nostra clinica. L'animale fu scoperto di soffrire di molteplici episodi febbrili derivanti da infezioni. La diagnosi di BLAD è stata confermata tramite flusso-citometria, analisi dell'albero genealogico e «restriction fragment length polymorphism». È la prima volta che questa malattia viene diagnosticata in Svizzera.

Hinweise für die Diagnostik

Wenn klinische Symptome für eine Verdachtsdiagnose BLAD sprechen, ist der Leukozyten-Integrindefekt mit der schnell und einfach durchzuführenden durchflusszytometrischen Spezialdiagnostik eindeutig festzustellen. Für diese Diagnostik genügt 1 ml antikoaguliertes (EDTA) Blut. Da ein Leukozyten-Parameter gemessen wird, ist das Blut noch am Tag der Abnahme ins Untersuchungslabor (z.B. Abteilung für Immunologie im Institut für Veterinär-Virologie, Tierspital Bern) zu bringen. Das gleiche Material kann bei Vorliegen eines Integrin-Defekts anschliessend für RFLP auf Vorhandensein des Allels verwendet werden. Diese Spezialuntersuchung wird an mehreren deutschen tierärztlichen Hochschulen durchgeführt.

Therapie

LAD ist eine Krankheit, die in Zukunft durch somatische Gentherapie, gefolgt von einer autologen Knochenmarkstransplantation, therapiert werden wird (Cournoyer, Caskey, 1993). Beim Rind ist diese Therapie im experimentellen Stadium und wird aus Kostengründen wohl nie breite Anwendung finden. Dank der leicht durchführbaren Spezialdiagnostik, mit der sich Träger erfassen lassen, wird das Ziel verfolgt, das D128G-Allel auf züchterischem Weg aus der Welt zu schaffen.

Literatur

- Agerholm J.S., Houe H., Jorgensen C.B., Basse A. (1993): Bovine leukocyte adhesion deficiency in Danish Holstein-Friesian cattle. II. Patho-anatomical description of affected calves. *Acta Vet.Scand.* 34, 237-243.
- Anderson D.C., Springer T.A. (1987): Leukocyte adhesion deficiency: an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and P150,95 glycoproteins. *Annu.Rev.Med.* 38, 175-194.
- Bernadina W.E., Duits A.J., Kalsbeek H.C., Wensing T., Leibold W., Elving L., Wentink G.H. (1993): Leukocyte adhesion deficiency in a Dutch Holstein calf: a case with a clear-cut family history. *Vet.Immunol.Immunopathol.* 37, 295-308.
- Cournoyer D., Caskey C.T. (1993): Gene therapy of the immune system. *Annu.Rev.Immunol.* 11, 297-329.

Giger U., Boxer L.A., Simpson P.J., Lucchesi B.R. (1987): Deficiency of leukocyte surface glycoproteins MoI, LFA-1 and Leu M5 in a dog with recurrent bacterial infections: an animal model. *Blood* 69, 1622-1630.

Hagemoser W.A., Roth J.A., Löfstedt J., Fagerland J.A. (1983): Granulopathy in a Holstein heifer. *J.Am.Vet.Med.Ass.* 183, 1093-1094.

Hamblin A., Taylor M., Bernhagen J., Shakoor Z., Mayall S., Noble G., McCarthy D. (1992): A method of preparing blood leucocytes for flow cytometry which prevents upregulation of leucocyte integrins. *J.Immunol.Methods* 146, 219-2289.

Kebri M.E., Schmalstieg F.C., Anderson D.C., Van der Maaten M.J., Ackermann M.R., Wilhelmsen C.L., Brown G.B., Stevens M.G., Whetstone C.A. (1990): Molecular definition of the bovine granulocytopeny syndrome: identification of deficiency of the Mac-A (CD11b/CD18) glycoproteins. *Am.J.Vet.Res.* 51, 1826-1836.

Lienau A., Stöber M., Kebri M.E., Tammen I., Schwenger B., Kuczka A., Poblentz J. (1994): Bovine Leukozyten-Adhäsions-Defizienz: Klinisches Bild und Differential-Diagnostik. *Dtsch.Tierärztl. Wochenschr.* 101, 405-406.

Müller K.E., Bernadina W.E., Kalsbeek H.C., Hoek A., Rutten V.P., Wentink G.H. (1994): Bovine leukocyte adhesion deficiency. Clinical course and laboratory findings in eight affected animals. *Vet.Q.* 16, 65-71.

Müller K.E., Rutten V.P., Becker C.K., Hoek A., Bernadina W.E., Wentink G.H., Figdor C.G. (1995): Allograft rejection in cattle with bovine leukocyte adhesion deficiency. *Vet.Immunol.Immunopathol.* 48, 55-63.

Nagabata H., Kebri M.E., Jr., Murata H., Okada H., Noda H., Kociba G.J. (1994): Neutrophil function and pathologic findings in Holstein calves with leukocyte adhesion deficiency. *Am.J.Vet.Res.* 55, 40-48.

Polí M.A., Dewey R., Semorile L., Lozano M.E., Albarino C.G., Romanowski V., Grau O. (1996): PCR screening for carriers of bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD) and uridine monophosphate synthase (DUMPS) in Argentine Holstein cattle. *Zentralbl.Veterinärmed.A* 43, 163-168.

Sbustar D.E., Kebri M.E., Ackermann M.R., Gilbert R.O. (1992): Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 89, 9225-9229.

Dank

H. Sager wird durch den Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch 31-43401.95) unterstützt. Wir danken Frau PD Dr. Harlizius von der tierärztlichen Hochschule Hannover für die rasche und kostenlose Durchführung des RFLP-Tests für BLAD.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. T. W. Jungi, Institut für Veterinär-Virologie, Länggass-Strasse 122, CH-3012 Bern

Manuskripteingang: 13. Dezember 1996