

## **Merkblatt für Barsoizüchter**

Erstellt im Dezember 2010 von Astrid Wolf, D-Heist

# **Degenerative Myelopathie (DM) beim Barsoi**

### **Das Krankheitsbild**

Der Begriff Degenerative Myelopathie umfasst eine Reihe schwerer neurodegenerativer bzw. neuromuskulärer Erkrankungen, die mit einer Zerstörung des Rückenmarks einhergehen. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch. Die DM wurde vor ca. 40 Jahren zuerst beim Deutschen Schäferhund beschrieben, betroffen sind aber sehr viele, wahrscheinlich alle Hunderassen, Rüden und Hündinnen gleichermaßen.

Die Krankheit zeigt kein einheitliches Bild bezüglich Ausbruchalter und Verlauf. Die neurologischen Schädigungen betreffen das gesamte zentrale Nervensystem. Da aber zunächst das Nervengewebe im Brust- und Lendenbereich des Rückenmarkes degeneriert, treten die ersten klinischen Symptome in der Hinterhand des erkrankten Hundes auf: Dies sind unkoordinierte Bewegungen, gestörte Reflexe, gestörte Eigenwahrnehmung, zunehmender Verlust der Motorik bis hin zur Lähmung, Inkontinenz. Im weiteren Verlauf wird immer mehr Nervengewebe geschädigt, so daß sich die Ausfallerscheinungen auch auf die Vorderhand ausweiten werden.

Bei erkrankten Hunden wird die DM zuerst durch ein leichtes sog. Überköten der Hinterextremitäten sichtbar. Bei der Vorwärtsbewegung wird ein Hinterfuß bzw. werden die beiden Hinterfüße nicht mehr hoch genug gehoben, so daß anfänglich die (mittleren) Krallen über den Boden schleifen. Auf harten Böden ist dieses Schleifen zu hören, auf weichen Böden hinterlassen die Krallen Spuren. Durch das permanente Schleifen nutzen sich die in der Mitte befindlichen Krallen deutlich sichtbar ab. Mit zunehmender Verlangsamung der Hinterhandreflexe fußen die Hinterfüße in der Vorwärtsbewegung immer verzögerter auf, so daß der erkrankte Hund beim Stehenbleiben nicht mehr auf seinen Zehenballen, sondern (häufig erst einseitig) auf der Zehenoberseite zum Stehen kommt. Anfänglich können die erkrankten Hunde diese verkehrte Stellung noch zeitverzögert korrigieren. Mit zunehmendem Krankheitsverlauf treten weitere Symptome wie Gleichgewichtsstörungen, Wanken, insbesondere bei Drehbewegungen deutlich sichtbares Nachkorrigieren, zunehmend unsicheres Gehen, Einsinken in der Hinterhand auf.

Die Degenerative Myelopathie ist schmerzfrei. Dies ist ein wesentliches Abgrenzungskriterium zu anderen neurologischen Ausfallursachen (Bandscheibenvorfall, Cauda Equina, Tumor im Rückenmark u.a.). Die zweifelsfreie Diagnose kann bis heute nur im Ausschlußverfahren mit Einsatz des MRT erfolgen.

Eine Therapie bzw. Heilung ist bisher nicht bekannt. Physiotherapeutische Maßnahmen sollen den Verlauf der Erkrankung verzögern.

## Der Gentest

Im Jahr 2008 haben Forscher der Universität in Missouri, USA, bei der Rasse Pembroke Welsh Corgie auf dem Chromosom 31 eine Genregion identifiziert, die stark mit der DM-Erkrankung assoziiert ist. Diese Region beinhaltet das SOD1-Gen sowie 2 weitere Gene. Für die Gensuche wurden Blutproben von 38 Pembroke Welsh Corgies, deren neurologische Ausfallerscheinungen als DM diagnostiziert wurden, verwendet. Weitere 17 Blutproben von klinisch symptomfreien Pembroke Welsh Corgies wurden für die Gensuche herangezogen. Alle 55 Pembroke Welsh Corgies waren älter als 6 Jahre. Den stärksten Zusammenhang mit der DM-Erkrankung wies die o.g. Region auf, schwächere Signale wurden auf 4 anderen Chromosomen gefunden. Alle 38 DM-diagnostizierten Pembroke Welsh Corgies wiesen homozygot eine Mutation in der o.g. Region (=DM/DM) auf. Von den 17 symptomfreien Pembroke Welsh Corgies zeigten 10 den Status DM/DM, 6 waren heterozygote Träger (DM/N) und 1 Hund war DM-frei (=N/N).

Um den Genort der DM-Mutation zu verifizieren, wurden die Blutproben weiterer 64 Pembroke Welsh Corgies sowie 418 Blutproben von 4 anderen Rassen (Boxer, Rhodesian Ridgeback, Deutscher Schäferhund, Cheasepeake Bay Retriever) in die Untersuchung mit einbezogen. Von den insgesamt 537 Hunden zeigten 100 Hunde klinische Symptome, die als degenerative Myelopathie diagnostiziert wurden. Von diesen 100 Hunden wurden 96 Hunde im Gentest mit DM/DM ermittelt. Die verbleibenden 4 Hunde waren im Gentest nicht DM/DM - ihre DM-Diagnose erfolgte aber ohne MRT-Untersuchung. Das Rückenmark dieser 4 Hunde wurden nach deren Tod auch nicht pathologisch untersucht. Somit könnte hier die DM-Diagnose irrtümlich erfolgt sein. Bei 46 der mit dem Ergebnis DM/DM-getesteten Hunden wurden nach deren Tod Proben des Rückenmarks pathologisch untersucht, wobei die DM-Diagnose bestätigt werden konnte.

Von den symptomfreien Hunden wurde bei 148 ein Genstatus von DM/DM ermittelt. Ein Teil dieser Hunde war zum Zeitpunkt der Blutprobenentnahme jünger als das typische bzw. durchschnittliche Ausbruchalter der Erkrankung. Nichtsdestotrotz wird hieraus der Schluß zu ziehen sein, daß nicht alle DM/DM-getesteten Hunde an der DM erkranken werden. Sei es, daß weitere Faktoren für den Ausbruch der Krankheit verantwortlich zeichnen, sei es, daß die betreffenden Hunde vor Ausbruch der DM an einer anderen Krankheit sterben.

Durch diese Untersuchungen wurde ein Bezug zwischen DM-Erkrankung und dem SOD1-Gentest hergestellt. Es konnte belegt werden, daß eine Mutation im SOD1-Gen als Hauptrisikofaktor für die DM anzusehen ist. Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv. Wissenschaftlich betrachtet gilt der Bezug zwischen Mutation im SOD1-Gen und DM-Erkrankung allerdings nur für die hier genannten fünf Rassen, bisher noch nicht für den Barsoi.

Die Universität von Missouri ist Inhaber der Patentrechte für die Nutzung des SOD1-Gentestes. Die Firma LABOKLIN Labor für Klinische Diagnostik GmbH & Co.KG, Bad Kissingen, hat für Europa die Rechte für die Anwendung des SOD1-Gentestes erworben.

## Histologische/pathologische Untersuchung des Rückenmarkes zur Bestätigung der Diagnose DM

Seit mehreren Jahren befassen sich Wissenschaftler an der Justus-Liebig-Universität in Gießen und der Vetsuisse-Fakultät Universität Bern in Zusammenarbeit mit weiteren Universitäten mit der Erforschung der caninen Degenerativen Myelopathie. Unter anderem wurden hier Untersuchungen des Rückenmarkes verstorbener Hunde vorgenommen. u.a. bei den Rassen Hovawart, Deutscher Schäferhund. "Untersuchungen des Rückenmarkes der Tiere zeigen einen Abbau der Nervenscheiden der langen Rückenmarksbahnen, die das Gehirn mit den Nerven der Gliedmaßen verbinden. Der Kontaktverlust von Sensor (Gliedmaße) und der Schaltzentrale (Zentralnervensystem) bedingt zunächst den Verlust der Feinmotorik. Mit Voranschreiten der Degeneration werden dann auch Faserbahnen betroffen, die vom Zentralnervensystem aus die Muskelaktivität selbst steuern, so daß die Muskeln der Hintergliedmaße immer schwächer werden." (Quelle: Dr. Martin Schmidt, Klinik für Kleintiere an der Justus-Liebig-Universität Gießen, Dortmundener AusstellungsNews, Ausgabe 02.2009)

Zur weiteren Erforschung der DM haben die Universität in Gießen und die Vetsuisse-Fakultät Universität Bern den Barsoizüchtern und -besitzern, histologische Untersuchungen des Rückenmarkes von an DM verstorbenen Barsois angeboten. Sowohl die Entnahme des Rückenmarkes in Gießen als auch die Untersuchung in Bern erfolgen für uns ohne Kosten. Alternativ kann das Rückenmark in einer hierfür geeigneten örtlichen Klinik vorgenommen werden, wobei dem Eigentümer des Hundes dann allerdings Kosten von ca. EUR 300,- bis EUR 400,- entstehen.

Im Rahmen dieses Angebotes wurden der Universität Bern Gewebeproben zweier verstorbener Barsois aus deutscher Zucht vorgelegt. Die histologische Untersuchung der einen Probe hat die Diagnose DM bestätigt, das Untersuchungsergebnis der zweiten Probe steht noch aus.

Durch die histologische Untersuchung einer ausreichenden Anzahl von Nervengewebsproben könnte belegt werden, daß eine Mutation im SOD1-Gen auch bei der Rasse Barsoi als Hauptrisikofaktor für die DM anzusehen ist. Bisher bezweifeln sowohl die Genetiker als auch die Neurologen den Aussagegehalt des SOD1-Gen-tests, da beim Hovawart auch Hunde erkranken können, die heterozygot (DM/N) für die SOD1-Mutation sind. Dies widerspricht grundsätzlich der Aussage, daß es sich um einen autosomal-rezessiven Erbgang handelt. Allerdings räumen die Forscher ein, daß die Fallzahlen auch bei den Hovawarten insgesamt zu gering sind, um eine Aussage zu treffen, ob alle homozygot krank getesteten Hunde auch wirklich erkranken bzw. alle homozygot gesund getesteten Hunde nicht erkranken können. In jedem Fall wird davor gewarnt, Trägerhunde vorschnell aus der Zucht zu nehmen.

### **Muskelbiopsie zum Beweis der DM am noch lebenden Hund**

An der Universität in Düsseldorf, Institut für Neuropathologie, befaßt sich Prof. Dr. Thomas Bilzer seit einiger Zeit mit einem DM-Nachweisverfahren mittels Muskelbiopsie. Ziel ist es, die DM am erkrankten, noch lebenden Hund zweifelsfrei zu diagnostizieren und eine Übereinstimmung mit dem klinischen Bild und dem SOD1-Gen-test herzuleiten. Somit könnte auch auf die (sehr teure) MRT-Untersuchung verzichtet werden.

Die Entnahme von Gewebe aus einem der betroffenen Areale (große Gliedmaßenmuskel, Rückenmuskel) erfolgt im Rahmen einer kleinen Operation am lebenden Hund oder nach dem Tod des Hundes zusammen mit der Entnahme des Rückenmarkes (würde dann auch in Gießen erfolgen). Prof. Dr. Bilzer bittet um Überlassung je einer Probe aus dem Muskel sowie aus dem Rückenmark/Nervengewebe. Als Kosten für die Untersuchung des Gewebes eines Hundes wurden EUR 50,- bis EUR 60,- genannt, begrenzt auf eine Anzahl von max. 10 Barsois.

Formulare für die Entnahme/den Versand der Muskelbiopsien können beim Zuchtkommissionsmitglied für die Rasse, Frau Dorothee Wöhrle-Simon, angefordert werden.

### **In Planung:**

#### **Suche nach weiteren Genen, die als Auslöser einer DM in Frage kommen**

Die Genetiker der Vetsuisse-Fakultät Universität Bern arbeiten derzeit an einem Projekt, was zum Ziel hat, bei der Rasse Hovawart weiteren Genen auf die Spur zu kommen, die für eine DM-Erkrankung verantwortlich zeichnen. Die Universität Bern hat den Barsoizüchtern und -besitzern ein solches Projekt ebenfalls angeboten. Für die geplante Gensuche benötigt Bern Blutproben von

- definitiv an DM erkrankten Barsois (sollte mittels MRT verifiziert sein) (Anzahl ca. 50)
- älteren (ab 10 Jahren), symptomfreien Barsois (Anzahl ca. 50)

Sehr hilfreich sind auch Blutproben von Verwandten (Geschwister, Kinder) von an DM erkrankten Barsois.

Die Blutabnahme erfolgt beim örtlichen Tierarzt. Kosten entstehen dem Barsoieigentümer nur für die Entnahme und den Versand der Blutprobe nach Bern. Die Einlagerung der Blutproben in Bern erfolgt kostenlos

Formulare für die Entnahme/den Versand der Blutproben nach Bern können beim Zuchtkommissionsmitglied für die Rasse, Frau Dorothee Wöhrle-Simon, angefordert werden.