

## Degenerative Myelopathie

Die Degenerative Myelopathie (DM) ist eine neurologische, nicht heilbare Erkrankung, die bei vielen Hunderassen vorkommen kann. In dem Alter von etwa sieben bis zehn Jahren beginnen beim Hovawart erste Symptome an der Hinterhand, die dem Besitzer oft zuerst gar nicht auffallen. Das typische Krallenschleifen der Hinterpfoten beim Laufen oder ein untypischer, etwas torkelnd erscheinender Gang können erste Symptome sein. Meistens treten relativ schnell weitere Lähmungserscheinungen auf. Die Hunde können sich schließlich bei gelähmten Hintergliedmaßen nur mit Hilfe fortbewegen und nicht mehr alleine aufstehen. Erlöst man die Hunde in diesem Stadium nicht, breitet sich die Lähmung aus.

Forscher haben 2009 (Awano et al., 2009) bei besonders betroffenen Hunderassen, wie dem Pembroke Welsh Corgi, eine Mutation im sogenannten SOD1-Gen in homozygoter Form (Tiere sind sog. „Doppelträger“) als Hochrisikofaktor für diese Erkrankung gefunden. Ob Degenerative Myelopathie allerdings lediglich beim Auftreten dieses einen Fehlers im Erbgut auftritt, ist bis heute nicht gesichert und nach den neuesten Erkenntnissen sogar mehr als unwahrscheinlich. Mitte Mai 2016 publizierte Ivansson et al., dass ein sogenannter „Modifier Locus“, also weitere Genmutationen, im Zusammenhang mit dem Ausbruch von DM stehen können. Diese neuen Untersuchungen weisen erstmals auf eine Variante (Haplotyp) im SP110-Locus hin, die bei 40% der betroffenen Probanden und bei 4% der Kontrollgruppe eine hohe Wahrscheinlichkeit im Krankheitsrisiko nach sich zieht. Die exakten Wirkmechanismen dieses „Modifier-Locus“ sind allerdings noch nicht final abgeklärt und daher Gegenstand der weiteren Forschung. Von daher bleibt abzuwarten, ob überhaupt oder in welchem Umfang der SP110-Haplotyp bei anderen Hunderassen und dem Hovawart eine „Modifier-Rolle“ bei DM spielen kann/wird.

Es gibt einen kommerziellen Anbieter, der einen Gentest offeriert, welcher angeblich eine Aussage darüber ermöglicht, ob ein Hund DM vererbt oder nicht. So verstehen es viele Züchter und auch immer mehr Welpenkäufer. Diese Sicherheit gibt der Mutationsnachweis aber für den Hovawart eindeutig nicht her. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass dieser Test nicht offiziell für unsere Hunderasse validiert ist. Der momentan kommerziell erhältliche Nachweis zur DM liest NUR eine gewisse Bausteinabfolge im Erbmolekül (DNA) von auf EINEM einzigen Gen, dem SOD1-Gen, aus (Zeng et al., 2014, Winiger et al., 2011, Awano et al., 2009). Diese Mutation (SOD1:c.118G>A, G/G = Wildtyp / Normal) scheint in einem gewissen Zusammenhang mit einem möglichen Ausbruch der Erkrankung zu stehen. Zwar tragen Hunde mit Symptomen der Degenerativen Myelopathie diese Mutation auf SOD1 homozygot (A/A), aber eben nicht alle. Dazu kommt, dass die Mehrzahl der reinerbigen Träger (A/A) in ihrem Leben gar nicht an DM erkranken. Dafür zeigen aber auch, -allerdings wenige-, Hunde DM-Symptome, welche die Mutation nur heterozygot aufweisen (G/A) oder als normal (G/G) eingestuft wurden. Für den praktischen Einsatz in der Zucht ist entsprechend dieser Sachlage der offerierte SOD1 – Test, auch nach Meinung von Experten, nicht oder bestenfalls sehr bedingt tauglich.

Nun sind die Zuchtverantwortlichen der jeweiligen Vereine in einem Dilemma. Niemand möchte wissentlich kranke Hunde züchten oder dafür verantwortlich sein, dass sich ein evtl. krankmachendes Gen unbemerkt weiter in der Population unserer Zuchttiere ausbreiten kann. Andererseits würde es die Zucht extrem einschränken, wenn man bei den Verpaarungen den Genstatus bezüglich des SOD1-Gens, der wie oben ausgeführt, keinesfalls eine finale Sicherheit für den Ausschluss von DM beim Hovawart bietet, mit einbeziehen würde. Durch die wesentliche Einschränkung würde v.a. der Inzuchtkoeffizient pro Generation viel stärker ansteigen, als das jetzt der Fall ist. Hinzu kommt, dass uns nicht bekannt ist, welche weiteren

Gene sich noch auf dem Abschnitt befinden und ggf. verloren gehen, den wir dann züchterisch bearbeiten würden. Vor diesem komplexen Hintergrund wird auch von anderen Rassehunde Clubs/Vereinen der SOD1-Genetest nicht als Zucht Voraussetzung festgesetzt.

Würden man nach der Statistik der OFA (Orthopedic Foundation of America) Träger des SOD1-Gens von der Zucht beispielsweise ausschließen, dann gingen ca. 50% des Zuchtpotentials verloren. Undenkbar und tödlich - für jede Rasse! Gentests werden in der Hundezucht immer wichtiger und in den nächsten Jahren stehen uns auch eher zunehmend mehr Nachweise zur Verfügung. Das ist eine Entwicklung, mit der wir als verantwortungsbewusster Verein leben, und uns intensiv auseinandersetzen müssen.

Was aber passiert, wenn man nicht sorgsam mit den Ergebnissen umgeht und ein „Radikalschlag“ erfolgt, der natürlich auch dadurch hervorgerufen wird, dass ganze Linien schlecht geredet werden und man mit eben diesen Hovawarten nicht mehr züchtet? Pauschale Vorverurteilungen von ganzen Linien führen zwangsläufig zum Nichteinsatz in der Zucht. Die Züchter kaufen sich Hündinnen aus anderen Verpaarungen, die Deckrüden aus diesen Linien werden nicht mehr eingesetzt. Wohin führt das? Weg von der Gendiversität, die wir in den letzten Jahren und Jahrzehnten sehr mühsam aufgebaut haben, hin zur extremen In- und Linienzucht!

Was passiert, wenn nur noch mit einzelnen Linien gezüchtet wird? In wenigen Jahren kommen in Folge dieser massiven In- und Linienzucht, ganz andere, möglicherweise noch gravierendere Probleme zum Vorschein, so dass mit diesen Hunden dann tatsächlich auf Grund von unterschiedlichsten Erkrankungen nicht mehr gezüchtet werden darf. Worauf greift man in Zukunft zurück, wenn Hunde, die keinerlei klinische Symptome aufweisen, sondern lediglich die mögliche genetische Veranlagung zu einer Erkrankung tragen, aus der Zucht genommen wurden? Vor allem dann, wenn, wie im Falle der DM, der Test auf das SOD1-Gen für den Hovawart nicht aussagekräftig ist. (Vgl. siehe u.a.: <http://www.club-elsa.de/zucht-und-gesundheit/dm-degenerative-myelopathie.html>)

Von Einzelpersonen gesteuerte ad hoc Maßnahmen (Lebershunt, Sebadenitis, Radius Curvus, etc.) haben unserer Rasse schon in der Vergangenheit nicht gutgetan. Wir müssen sicherstellen, dass dies nicht wieder vorkommt.

Derzeit liegt dem RZV eine überschaubare Anzahl von SOD1 typisierten Hovawarten vor. Hiernach sind von den getesteten Hunden ca. 45% frei von dieser Mutation (G/G), weitere 45% sind Anlageträger (G/A,- haben also ein mutiertes Gen) und die restlichen 10% sind Doppelträger (A/A). Möchte man jetzt so verpaaren, dass keine Doppelträger mehr entstehen, könnten theoretisch nur noch Hovawarte, die frei von der Mutation sind mit Anlageträgern oder Doppelträgern verpaart werden. Dies ist erstens eine enorme generelle Einschränkung in der Zucht und zweitens kann man davon ausgehen und es ist leider in der Realität zum größten Teil bereits auch so, dass Doppelträger-Rüden keinen Einsatz mehr bekommen. Dadurch geht aber anderes wertvolles Genmaterial verloren. Nochmal, dies alles vor dem Hintergrund eines nicht gesicherten Gentests und im Unwissen über den genauen Vererbungsweg dieser Krankheit.

Der RZV-H hat deshalb als ersten Schritt dazu Anfang 2013 eine Studie zum Auftreten der SOD-1-Mutation beim Hovawart in Auftrag gegeben. Frau PD Dr. I. Pfeiffer, Molekularbiologin an der Universität Kassel, konnte mit der Blutdatenbank des RZV arbeiten. Von 100 Hovawart-Senioren einer Zufallsstichprobe, wiesen sieben Probanden lt. Gesundheitsabfrage, die DM-verdächtigen Symptome einer Hinterhandschwäche auf. Von eben diesen sieben Kandidaten hatte allerdings nur ein Hovawart den Genstatus

„A/A=Doppelträger“. Kurz gesagt: „Mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit von ca. 11% wird der Hund möglicherweise an DM erkranken.“

Der RZV wird intensiv an der Klärung dieser, für seine Züchter bedeutsamen Frage, arbeiten. Dafür hat er Mittel im Haushalt bereitgestellt und wird Grundlagen erarbeiten, die für eine seriöse Bewertung unabdingbar sind.

In einem weiteren Schritt wird der RZV diese Studie praktisch überprüfen. Dazu werden drei Gruppen von Hunden gebildet, für die uns Ergebnisse des sogenannten 'DM-Tests' bekannt sind. Für alle Gruppen A/A, G/A und G/G werden die Nachkommen, älter als sieben Jahre, auf ihren Gesundheitsstatus überprüft.

Grundlage solider Forschung kann nur eine umfassende Pedigree-Analyse sein. Diese wurde zwischenzeitlich in Angriff genommen. Es wird eine ausführliche Fragebogenaktion gestartet. Martina Blome hat sich in Absprache mit der Zuchtleitung bereit erklärt, diese Aufgabe zu übernehmen. Alle, die einen von Fragebogen erhalten, bitten wir, diesen kurzfristig auszufüllen und umgehend zurückzusenden.

Degenerative Myelopathie kann nur anhand einer sehr aufwändigen Biopsie am toten Hund diagnostiziert werden. Solange der Hund lebt, wird nur mit Ausschlussverfahren gearbeitet. Erst seit kurzem liegt dem RZV und dem ÖKHF eine einzige, über Biopsie abgeklärte Diagnose vor. Der Hund wurde aufgrund DM-ähnlicher Symptome eingeschläfert und die Biopsie bestätigte, dass er tatsächlich DM hatte. Um die Chance auf mehr gesicherte Diagnosen zu erhöhen, beteiligt sich der RZV in Zukunft über den Solidaritätsfonds an den Kosten, die durch Biopsien verursacht werden.

Bis es weitere wissenschaftliche Erkenntnisse gibt, könnte eine Risikoberechnung für Wurfplanungen eine Option sein.

Wie hoch das Risiko einer Erkrankung der Welpen eines geplanten Wurfes ist, kann immer nur vermutet werden. Oft wird es – vor allem bei unseren niedrigen Inzuchtkoeffizienten – überschätzt. Um einen greifbaren Wert zu erhalten, wurde die Tabelle „Paarungsplanung“ entwickelt. Diese Tabelle wurde Dr. Sommerfeld-Stur zur Beurteilung vorgelegt und sie hält diese Tabelle für eine sehr gute Berechnungsgrundlage.

In dieser Tabelle wird aus der Anzahl der Merkmalsträger, der Anlageträger und der Anzahl potentieller Anlageträger innerhalb eines Pedigrees eines Hundes ein Wert ermittelt. Dieser Wert wird mit den auf die gleiche Art und Weise ermittelten Werten eines möglichen Paarungspartners multipliziert. Das Ergebnis in Prozent hat eine höhere Aussagekraft, als eine reine Auflistung der vorgekommenen Erkrankungen

Taucht also im Pedigree der Hündin eine Erkrankung auf, im Pedigree des Rüden aber gar nicht, ist das Produkt 0. - Das Risiko ist also zumindest theoretisch nicht vorhanden. Praktisch ist es allerdings nicht ausgeschlossen, dass trotzdem eine Erkrankung auftritt. Erstens wurde möglicherweise eine Erkrankung nicht gemeldet oder sie ist eben einfach noch nicht aufgetreten, obwohl Anlageträger in den Ahnen vorkommen.

Die Tabelle geht von einem einfachen rezessiven Erbgang aus. Wir wissen aber, dass sich die meisten Erkrankungen nicht monogen, sondern polygen vererben. Manchmal ist auch die Kombination rezessiv + dominant möglich.

Die DM stellt Züchter und Zuchtwarte vor besondere Aufgaben. Es ist bei dieser Erkrankung von großer Bedeutung, dass auch die Hunde erkannt werden, deren Enkel an DM erkrankten, um auch potentielle Anlageträger zu erkennen. Eine Tabelle mit allen potentiellen Anlageträgern wurde bereits erarbeitet.

Die Natur macht sich nichts aus Statistiken - aber eine Paarungsplanung ist letztlich nichts Anderes als zu ermitteln, was sein könnte.

Bei den schweren Erkrankungen lautet die Empfehlung, dass das berechnete Risiko nach Möglichkeit 5 % nicht wesentlich übersteigen sollte.

In allen Fällen ist der Verein auf ihre aktive Mithilfe angewiesen! Bitte melden Sie Erkrankungen, Testergebnisse und – so traurig es ist – Todesfälle und die Todesursache Ihres Hovawart! Nur so können wir alle Daten unserer Hunde bündeln, auswerten und für unsere weitere Zuchtplanung verwenden.

Eva Preisinger, Zuchtleitung

Sabine Jacobs, stellv. Zuchtleitung

#### Literatur:

Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindblad-Toh K, Coates JR.: Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 24;106(8):2794-9.

Ivansson EL, Megquier K, Kozyrev SV, Murén E, Körberg IB, Swofford R, Koltookian M, Tonomura N, Zeng R, Kolichski AL, Hansen L, Katz ML, Johnson GC, Johnson GS, Coates JR, Lindblad-Toh K.: Variants within the SP110 nuclear body protein modify risk of canine degenerative myelopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 May 31

Wininger FA, Zeng R, Johnson GS, Katz ML, Johnson GC, Bush WW, Jarboe JM, Coates JR. : Degenerative myelopathy in a Bernese Mountain Dog with a novel SOD1 missense mutation. J Vet Intern Med. 2011 Sep-Oct;25(5):1166-70.

Zeng R, Coates JR, Johnson GC, Hansen L, Awano T, Kolichski A, Ivansson E, Perloski M, Lindblad-Toh K, O'Brien DP, Guo J, Katz ML, Johnson GS.: Breed distribution of SOD1 alleles previously associated with canine degenerative myelopathy. J Vet Intern Med. 2014 Mar-Apr;28(2):515-21.