

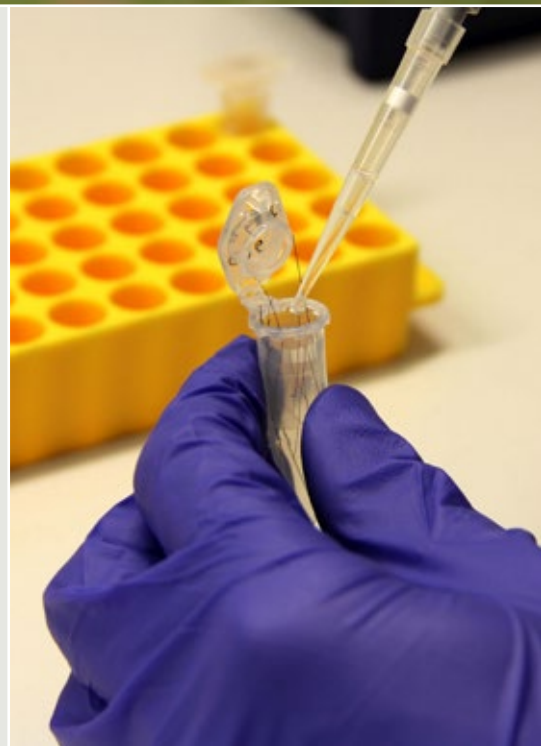
PROfessional PFERD



Kontroverse Warmblutzucht: Top-Athleten oder Dauerpatienten?



- **Genetisch bedingte Muskelschwäche – Neues zu PSSM2**
- **Weidemanagement nach der Dürre**
- **Verbesserte Diagnostik bei Lahmheiten**
- **Geschichte der Pferde Zahnheilkunde**



Muskelerkrankung per Gentest nachweisbar

PSSM2 – erblich bedingte Muskelerkrankungen

Die Symptome bei Pferden fast aller Rassen wurden bislang häufig auch von Tierärzten und Züchtern fehlinterpretiert. Mittlerweile gibt es neue Forschungsergebnisse, die Dr. Melissa Cox, wissenschaftliche Leiterin des Centers for Animal Genetics in Tübingen (CAG), zusammenträgt.



Entwickelt häufig „Dellen“: Regionen lokaler Muskelatrophie
Fotos: CAG GmbH – Center for Animal Genetics

Unter besten Voraussetzungen aufgezogen, entwickelt sich die große Nachwuchshoffnung zu einem vielversprechenden Sportpartner. Doch mit knapp 7 Jahren verändert sich das Bild. Das bisher arbeitswillige und motivierte Pferd wirkt häufig kraft- und lustlos. Auch sein Verhalten ändert sich: Beim Satteln und beim Hufschmied wird das Pferd zunehmend unkooperativer. Tierärzte und Ausbilder werden zu Rate gezogen. Muss das Futter oder das Training angepasst werden? Fehlt es an Konsequenz? Keine Methode zeigt dauerhaften Erfolg. Mit der Zeit treten wiederkehrende Lahmheiten auf. Das Pferd wirkt zunehmend verspannt und das Training muss immer wieder pausiert werden. Keine Therapie vermag den Zustand des Pferdes nachhaltig zu verbessern. Was könnte nur die Ursache für die „Trainingsintoleranz“ des Pferdes sein?

Der geschilderte Verlauf ist typisch für PSSM2, einer erblich bedingten Muskelerkrankung, die bei nahezu allen Rassen vorkommt. Doch was bedeutet PSSM2 eigentlich?

Polysaccharid-Speicher-Myopathie Typ2 – Defekte in Muskelstrukturen

Die Entdeckung von PSSM2 ist eine spannende und komplexe Geschichte: Im Jahr 2008 beschrieben

McCue und Kollegen eine Form der Trainingsintoleranz auf molekularer Ebene. Biopsien von betroffenen Pferden zeigten eine stark erhöhte Speicherung von Glykogen (Zucker) in Muskelzellen, sowie eine Mutation im *GYS1*-Gen. Die Krankheit wurde folglich PSSM, kurz für Polysaccharid-Speicher-Myopathie, genannt. Viele Pferde zeigten sehr ähnliche Symptome. Einige hatten ähnliche Biopsie Befunde, allerdings fehlte die für PSSM1 verantwortliche Mutation im *GYS1*-Gen. Bei diesen Pferden wurde somit die Diagnose „PSSM2“ (Polysaccharid-Speicher-Myopathie Typ 2) gestellt.

In den letzten Jahren zeigten weitere Untersuchungen, dass PSSM2 im Grunde ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von Muskelerkrankungen ist, die nicht mit Defekten in der Glykogenspeicherung in Zusammenhang stehen. Mit den bisherigen Methoden zur Untersuchung von Muskelbiopsien war eine Unterscheidung zwischen PSSM1 und PSSM2 nicht möglich. Erst neue Methoden (Valberg et al 2016) zeigten, dass es sich bei PSSM2 um Defekte in den Muskelstrukturen handelt, die zur sogenannten Myofibrillären Myopathie (MFM) führen.

Williams und Kollegen (2018) zeigten, dass Warmblüter mit PSSM2 keine erhöhten Glykogenkonzentrationen in ihren Muskelzellen aufweisen. Die defekten

Proteine führen zu einer abnormalen Verteilung des Glykogens im Muskel, wodurch es den Anschein hat, als wäre zu viel Glykogen in den Muskelzellen vorhanden.

Das bedeutet, der Name „PSSM2“ ist technisch falsch. Es liegt kein Glykogenspeicherdefekt vor. Dennoch wird der Begriff derzeit weiterhin verwendet, da er bei Pferdehaltern bekannt ist.

Suche nach Mutationen im Erbgut geht voran

PSSM2/MFM ist nur bei akut symptomatischen Pferden in Biopsien zu erkennen. Wissenschaftler suchen daher aktiv nach Mutationen, die Defekte in der Muskelstruktur und/oder -funktion verursachen. Die Firma EquiSeq hat mehrere solche Mutationen identifiziert.

Zwei dieser Mutationen (Varianten P2 und P3- Mutationen in den Genen Myotilin und Filamin C) verursachen das, was beim Menschen als Gliedergürtel-Muskeldystrophie (LGMD) bekannt ist. Die P4-Variante (Myozenin 3) weist noch keine direkte Korrelation mit einer menschlichen Erkrankung auf, wurde aber durch Muskelbiopsien ebenfalls als Form von Myofibrilläre® Myopathie (MFM) bestätigt. Jedes der betroffenen Proteine beeinflusst die Struktur oder Funktion der Z-Scheibe im Sarkomer, also der Grundeinheit des Muskels. Wenn die Grundbausteine des Muskels geschädigt sind, ist der Muskel „zerbrechlich“ und weniger belastbar.

Die Px-Variante ist in einigen Araber- und Vollblutlinien mit der Recurrent Exercise Rhabdomyolysis (RER) assoziiert. Bei anderen Pferden scheint die Px-Variante selbst wenig Einfluss zu haben. Nur in Kombination mit anderen „P-Varianten“, scheint Px diese zu verschlimmern. Die Vererbung der Varianten erfolgt semidominant mit unvollständiger Penetranz. Das heißt, die Krankheit tritt auf, wenn eine oder beide Kopien des Gens (n/P oder P/P) die Mutation tragen.

Tiere mit nur einer Kopie der Variante (n/P) zeigen meist eine mildere Form der Erkrankung und einen späteren Krankheitsausbruch, als Tiere mit zwei Kopien (P/P). Auch die Kombination mehrerer Varianten führt zu einem früheren Beginn und einem schwereren Krankheitsverlauf. Unvollständige Penetranz bedeutet, dass Pferde mit dem gleichen Genotyp (Kombination von P-Varianten) nicht zwangsweise den gleichen Phänotyp (Symptome oder Krankheitsverlauf) aufweisen. Auch Umweltfaktoren (Ernährung, Haltung, Gesundheitszustand) und der genetische Hintergrund haben großen Einfluss auf den Verlauf der PSSM2-Erkrankungen.

Symptome zunächst unauffällig

Die ersten PSSM2-Symptome sind meist unauffällig – Steifheit bei Wendungen, wenig Schub aus der Hinterhand, Muskelverspannungen und schmerzbedingte Verhaltensänderungen. PSSM2 ist eine fortschreitende Krankheit. Betroffene Pferde zeigen

DIE HYGIENE - INNOVATION FÜR PFERD & STALL

hautverträglich • hochwirksam

NEU!

Jetzt bestellen auf
www.saltisept.com



saltisept®
horse

Hufe • Haut • Stall

FÜR ALLE
GROSSPFERDE &
PONYS



ZUR UNTERSTÜTZENDEN WUNDBEHANDLUNG

- Wirkt schnell und hochwirksam bei bestätigter Hautverträglichkeit
- Ist sehr vielseitig anwendbar – zur unterstützenden Wundbehandlung, zur Hygiene am Pferd und zur Desinfektion im Stall
- Einfache Anwendung: Aufsprühen und min. 30 Sekunden einwirken lassen

www.saltisept.com

Variante	Betroffenes Gen	Defektes Protein	Natürliche Funktion
P2	<i>MYOT</i>	Myotilin	Aktin-bindendes Protein, das Teil der Z-Scheibe im Sarkomer ist
P3	<i>FLNC</i>	Filamin C	Aktin-bindendes Protein, das Teil der Z-Scheibe im Sarkomer ist
P4	<i>MYOZ3</i>	Myozenin 3	Protein der Z-Scheibe, das andere Z-Scheibenproteine im Sarkomer bindet
Px	<i>CACNA2D3</i>	Ca ²⁺ -Ionen Kanal	Regulation der Ca ²⁺ -Konzentration im Muskel

mit der Zeit immer stärkere Symptome. Viele Pferde entwickeln wechselnde Lahmheiten. Während einige Pferde starken Muskelabbau an Hüft- und Schultergürtel und Rückenlinie aufweisen, zeigen andere überwiegend lokale Muskelatrophien, was zum Auftreten von „Dellen“ in den Muskeln führt. Die für PSSM1 typischen Phasen mit Kreuzverschlag treten bei Pferden mit PSSM2 vergleichsweise seltener auf. Akute Episoden von Muskelschwund treten auf, wenn betroffene Pferde eine negative Stickstoffbilanz haben, d.h. wenn sie mehr Protein verbrauchen, als sie aufnehmen. Dies ist häufig der Fall, wenn das Pferd großem Stress ausgesetzt ist, wie z.B. einer Erkrankung, Verletzung oder Operation. Ein Pferd, das eine optimale Ernährung mit hohem Proteingehalt erhält und nie in eine negative Stickstoffbilanz gerät, zeigt

unter Umständen Zeit seines Lebens nur sehr leichte Symptome.

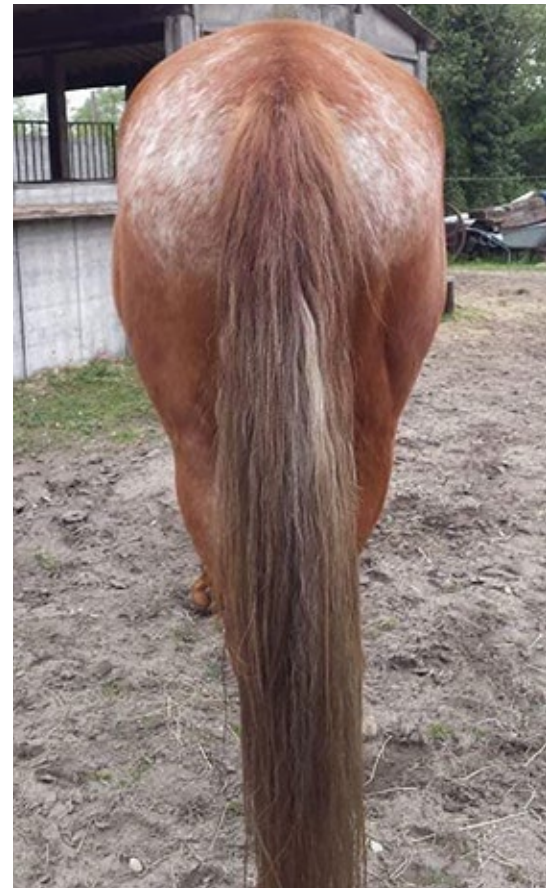
Verbreitung in nahezu allen Pferderassen

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass die vier bereits bekannten PSSM2-Varianten in fast allen Rassen vertreten sind. Eine Ausnahme stellen Islandpferde dar. Man geht davon aus, dass Islandpferde mit PSSM2 Symptomen eine Variante tragen, die bisher noch unbekannt ist. An der Identifizierung weiterer PSSM2 Varianten wird derzeit aktiv geforscht. Eine Publikation der Ergebnisse wird für 2020 angestrebt.

Mögliche Gründe, wie sich die Mutationen so stark verbreiten konnten, sind folgende:

PSSM2 tritt erst im Erwachsenenalter, deutlich nach Erreichen der Geschlechtsreife auf. Da die Mutatio-

Typische Skelettmuskelatrophie



nen den Reproduktionserfolg nicht beeinträchtigen, würden sie auch in einer Wildpopulation nicht ausselektiert werden.

Heute werden viele Pferde aufgrund von Lahmheiten oder anderen körperlichen Einschränkungen aus dem Sport genommen und dann als Zuchtpferde eingesetzt. Dies erhöht ungewollt die Häufigkeit genetischer Ursachen dieser Lahmheiten, wie z.B. PSSM2. Die Mutationen sind semidominant mit unvollständiger Penetranz. Ein Pferd, das unter idealen Fütterungs- und Haltungsbedingungen gehalten wird und wenig Stress ausgesetzt ist, wird möglicherweise keine oder nur sehr schwache Symptome zeigen.

Gentest liefert Klarheit für Züchter

Züchter und Zuchtverbände machen sich verständlicherweise Gedanken, was diese Tests konkret für ihre Pferde und Zuchtprogramme bedeuten. Es ist außerordentlich wichtig, die genetische Vielfalt, insbesondere bei Rassen mit kleinem Genpool, zu erhalten. Es ist in der Regel nicht empfehlenswert alle Träger oder asymptomatisch betroffenen Tiere einer Erbkrankheit sofort aus der Zucht auszuschließen. Ein Pferd, das Symptome einer Krankheit zeigt, sollte dagegen, aus Tierschutzgründen generell nicht zur Zucht verwendet werden. Es ist sinnvoll die Prävalenz der Mutationen in der Population über mehrere Generationen schrittweise, durch gezielte Zucht, zu reduzieren. Ein asymptomatisches Pferd mit nur einer „P-Va-

riante“ kann weiterhin zur Zucht verwendet werden, mit dem Bewusstsein, dass jedes seiner Fohlen eine 50%ige Wahrscheinlichkeit hat, die „P-Variante“ zu erben. Auch asymptomatische Pferde mit zwei „P-Varianten“ können weiter in der Zucht eingesetzt werden, sofern sie nur mit Pferden verpaart werden, die negativ auf alle „P-Varianten“ getestet wurden. Die Mutationen in der Population werden dadurch sukzessive eliminiert, ohne die Zuchtpopulation künstlich einzuschränken und all die guten Eigenschaften zu verlieren, die ein Pferd besitzen kann.

Gentests sind ein wichtiges Hilfsmittel für Züchter, Besitzer und Tierärzte um die physische und genetische Gesundheit von Tieren zu bewahren. Verantwortungsbewusst eingesetzt, kann die Prävalenz von gewünschten Eigenschaften einer Rasse maximiert und unerwünschte Eigenschaften, wie z.B. Erbkrankheiten, minimiert werden.

Zudem können genetische Tests helfen eine Diagnose zu stellen oder zu bestätigen. Dies kann Pferdebesitzern dabei helfen, die Ernährung und Haltungsbedingungen ihres Pferdes entsprechend der Diagnose zu optimieren und die Gesundheit sowie die Lebensqualität ihres Tieres maximal zu verbessern.

Eine angepasste Ernährung kann das Muskelwachstum unterstützen. Leider kann jede Phase einer negativen Stickstoffbilanz dazu führen, dass das Pferd seine körperliche Kondition wieder verliert.



Autorinnen:



Dr. Melissa Cox ist auf Tiergenetik spezialisiert. Sie hat den Dokortitel auf dem Gebiet der Genetik an der Texas A&M Universität erworben. Ihre Arbeit hat sich seitdem auf vergleichende Tiergenetik konzentriert. Der Schwerpunkt lag dabei stets auf Haustieren. Sie stand in der Vergangenheit verschiedensten Tierzüchtern beratend zur Seite und hat bereits mit einigen Zuchtverbänden zusammengearbeitet, um Mitarbeiter auszubilden und hat mit diesen hervorragende Strategien zur Verbesserung der Zuchtprogramme entwickelt. Sie wurde im September 2016 als Wirtschaftsvertreterin für die Pferdekommision der EAAP (European Federation of Animal Science) in Belfast gewählt.



Helen Hoffmann Wissenschaftliche Mitarbeiterin, CAG GmbH – Center for Animal Genetics

Typische Symptome für Equine Myopathien P2, P3 und P4 (Myofibrilläre Myopathie (MFM))

Erste Symptome von PSSM2 zeigen sich meist ab einem Alter von 7-10 Jahren. Nicht alle Pferde werden symptomatisch.

- Veränderung im Verhalten (vermutlich durch Schmerzen ausgelöst)
- Wechselnde Lahmheiten
- Starker Muskelabbau (v. a. in der Hinterhand und im Schultergürtel)
- Lokaler Muskelschwund mit Bildung von kleinen Dellen, die Trittverletzungen ähneln
- Ataktischer Gang/Koordinationsprobleme
- Muskelverspannungen/Kreuzverschlag
 - Steife Hinterhand
 - Muskelzittern
 - Wenig Raumgriff
 - Auffälligkeiten im Gangbild
- Trotz stark ausgeprägten Muskelschwunds liegen die Blutwerte der Kreatinkinase (CK) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) häufig weiterhin im normalen Bereich.

Typische Symptome Equine Myopathie Px (Recurrent Exertional Rhabdomyolysis (RER))

Die für RER typischen Symptome sind bei manchen Pferden (einige Araber- und Vollblutlinien) mit der Px Variante assoziiert.

- Schubartiges Auftreten der Symptome bei/direkt nach Belastung
- Schmerzbedingte Bewegungsunlust
- Verspannungen/Muskelzittern
- Starkes Schwitzen
- Pferde zeigen sich häufig nervös/leicht erregbar
- Dunkel gefärbter Urin (Pigmenturie)
- Stark erhöhte Blutwerte der Kreatinkinase (CK) und der Aspartat-Aminotransferase (AST)

Wann sollte ein Pferd getestet werden und was wird dafür benötigt?



Alle Pferde mit unklaren Lahmheiten und/oder starkem Muskelabbau sowie Trainingsintoleranz ohne klare Ursache sollten getestet werden. Im Gegensatz zur Muskelbiopsie ist für den genetischen Befund lediglich eine Schweif- oder Mähnenhaarprobe (mit Wurzel) erforderlich. So kann dem erkrankten Pferd zusätzlicher Stress erspart werden und es kann bei der Diagnose zwischen den verschiedenen Myopathieformen unterschieden werden. Der Gentest lässt sich bei Pferden jeden Alters durchführen, d.h. Pferde können bereits vor Auftreten der ersten Symptome getestet werden. Beispielsweise im Rahmen einer Ankaufuntersuchung und vor dem Zuchteinsatz.

Umgang mit an PSSM2 erkrankten Pferden

- Die meisten von PSSM2 betroffenen Pferde profitieren von einer angepassten Fütterung mit hohem Fett und Proteinanteil und Supplementation der Aminosäuren Lysin, Threonin, Methionin (Grundbausteine der Proteine).
- Anders als bei PSSM1 ist die Reduktion von Zucker im Futter wenig zielführend, um die Symptome zu lindern.
- Regelmäßiges Training kann, je nach Pferd hilfreich sein. PSSM2 Pferde sollten sich möglichst frei bewegen können. Reine Boxenhaltung kann kontraproduktiv sein. Heilbar ist PSSM2 nicht.
- Phasen mit negative Stickstoffbilanz, ausgelöst z.B. durch Operationen, Infektionen, Verletzungen etc., führen meist zu einer erheblichen Verschlechterung der Symptome. Einige PSSM2-Pferde reagieren auch empfindlich auf Impfungen. Es kann hilfreich sein, diese über einen gewissen Zeitraum zu verteilen, anstatt sie alle auf einmal zu verabreichen.

Fallbeispiel

Das Deutsche Reitpony „Diskonto“, wurde im jungen Alter von 5 Jahren als große Nachwuchshoffnung gekauft. Doch als seine Reitkarriere gerade so richtig anlief, bereitete die niederschmetternde Diagnose „PSSM2“ Diskontos Zukunft im Reitsport ein jähes Ende.



Photo by Bruun



Diskonto schien die Welt zu Füßen zu liegen. Ein Pony mit exzellentem Exterieur und von ausgezeichneter Qualität. Er zeigte innerhalb kürzester Zeit herausragende Leistungen und gewann einen Titel nach dem anderen. So qualifizierte er sich für die Reitponyprüfung der 4j Stuten und Wallache beim Bundeschampionat 2014 und nahm mit großem Erfolg daran teil. Doch mit etwa 6 Jahren veränderte sich Diskonto. Er verlor seinen Antrieb und seine Energie und sein bisher schwungvoller Gang wurde zusehends kraftlos und schwerfällig. Er war steif in der Hinterhand und zeigte „Hasenhoppeln“ im Galopp. Er wollte nicht stillstehen, wenn man ihn dazu aufgeforderte. Er biss dann nach seinem Halter, in Ketten, Zaumzeug, Wände, alles was er zwischen seine Zähne bekommen konnte und scharpte ständig mit den Vorderhufen. Er wollte weder gesattelt, noch gestriegelt werden. Diskonto hatte außerdem große Schwierigkeiten beim Hufschmied, hatte er doch große Mühe die Balance auf drei Beinen zu halten. Häufig blieb er wie festgenagelt stehen und verweigerte jede Bewegung, war lethargisch und auffällig schmerzhaft im unteren Rücken. Unzählige Klinikaufenthalte sowohl in Deutschland, als auch in Dänemark kamen der Ursache für Diskontos Beschwerden nicht auf die Spur. So wurde das Problem zunächst einfach auf schlechtes Temperament, Hengstverhalten und mangelnde

Disziplin zurückgeführt. Für den Besitzer eine inakzeptable Antwort auf die Probleme, war Diskonto doch anfangs ein Traum unter dem Sattel. Er liebte es sich zu präsentieren und war bei Turnieren im Dressurviereck einfach überglücklich.

Erst ein Artikel über Muskelerkrankungen machte die Besitzer auf die Firma EquiSeq (USA) und die von ihnen entwickelten genetischen Test auf equine Muskelerkrankungen aufmerksam. Diskontos Test fiel positiv aus. Er erhielt die Diagnose „Myofibrilläre Myopathie“, ein Subtyp von PSSM2, der auch als „Trainingsintoleranz“ bezeichnet wird. Endlich ließen sich Diskontos Verhalten und seine Beschwerden erklären. Leider war die Krankheit, auch mit angepasster Fütterung, auf lange Sicht unkontrollierbar. Sein Zustand verschlechterte sich schnell und er war über große Zeiträume nicht reitbar. Es gab lediglich einzelne Phasen von wenigen Wochen, in denen er voll belastbar war. Mit jedem Krankheitsschub, wurde es schwieriger ihn wieder aufzubauen. Seine Kraft reichte nur noch für sehr kurze Reiteinheiten.

Diskonto wurde im Alter von nur 8 Jahren eingeschläfert. Die Diagnose „PSSM2 (P3/P3)“ erleichterte diese Entscheidung, da seine Lebensqualität zum Ende hin sehr fragwürdig und aufgrund der progressiven Natur der Erkrankung keine Besserung zu erwarten war.

Literatur:

- McCue ME et al. (2008). „Glycogen synthase (*GYS1*) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis.“ *Genomics*. 91(5):458-66.
- Valberg SJ et al. (2016). „Suspected myofibrillar myopathy in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis.“ *Equine Vet J.* 48(5):548-556.
- Williams ZJ et al. (2018) „Muscle glycogen concentrations and response to diet and exercise regimes in Warmblood horses with type 2 Polysaccharide Storage Myopathy“. *PLoS One*. 13(9):e0203467.