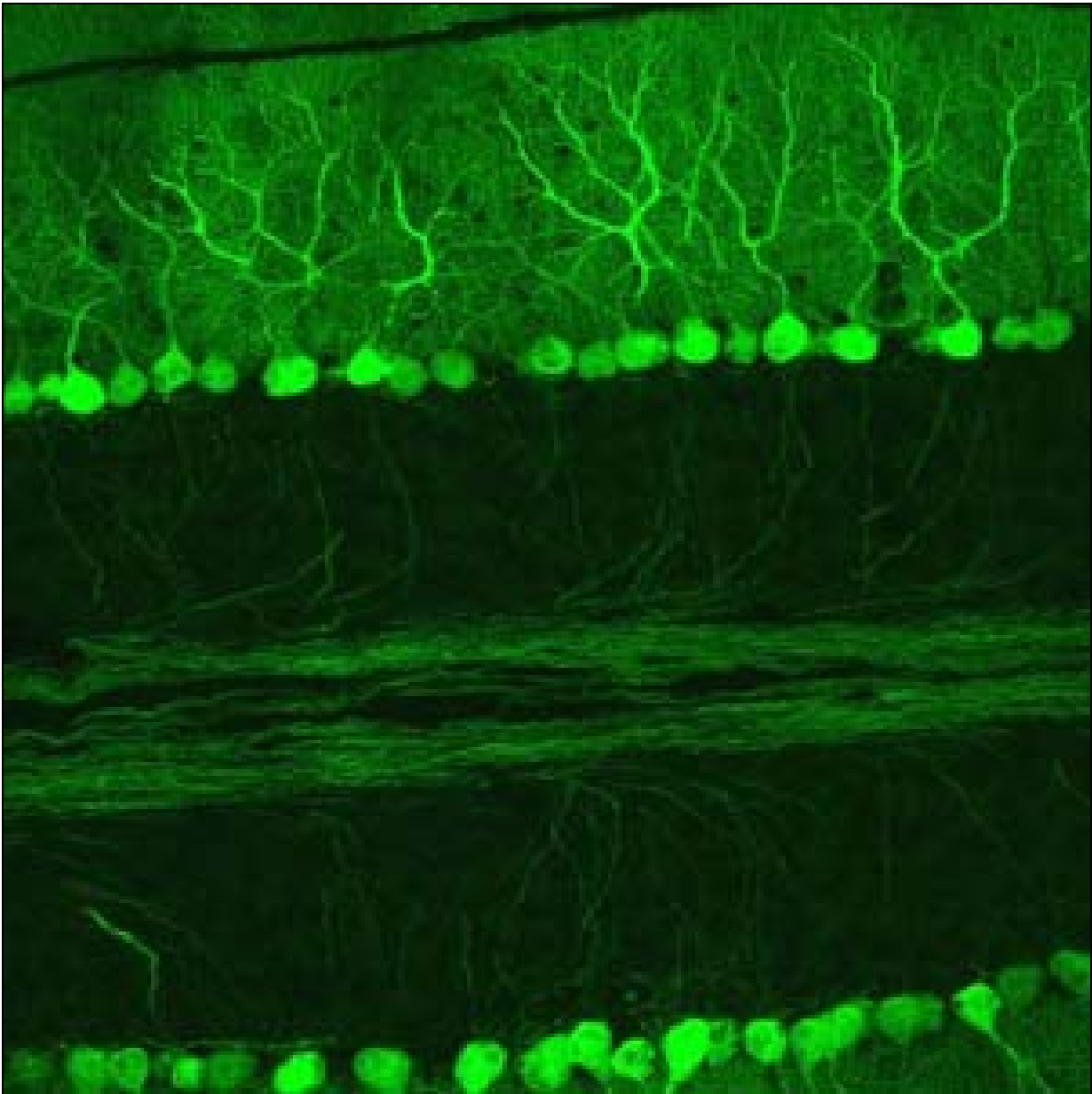


Cerebellar abiotrofi

- en undersøgelse af genets forekomst hos dansk sportspony



Udarbejdet af:
Søren P. Th. Kirchhoff
Fagdyrlægestuderende vedr. hest, 2010.

Cerebellar abiotrofi

-en undersøgelse af genets forekomst hos dansk sportspony

Sammenfatning

Cerebellar abiotrofi er en medfødt lidelse, der angriber hestens cerebellum, hvorved hesten i løbet af de første uger eller måneder af dens liv begynder at udvise karakteristiske symptomer, som ataktiske bevægelser, hovedrysten og manglende truerefleks. Hestene bliver aldrig anvendelige som rideheste og bliver ofte aflivet grundet risiko for selvtraumer, og fordi de er farlige at håndtere. Lidelsen har tidligere udelukkende været anset, som et problem hos araberheste, men i 2009 blev diagnosen stillet på et føl af dansk sportspony (DSP) føl. På den baggrund gennemførtes et prævalensstudie på alle danske sportspony avlshingste og et tilsvarende antal hopper i alt 80 heste. Undersøgelsen viste at cirka 10 % af hingstene og 5 % af hopperne var bærere af genmarkøren for cerebellar abiotrofi. Diagnosen blev stillet ved en DNA-test (indirekte haplotype-test). Testen er fortsat under udvikling på Veterinary Genetics Laboratory på University of California. Konklusionen på studiet var at cerebellar abiotrofi er en lidelse, som findes hos DSP føl. Alle bærere af cerebellar abiotrofi genmarkøren var af araber afstamning og af hollandsk sportspony afstamning. Hvilke tiltag Dansk Sportsponyavlsforening vil foretage sig på baggrund af dette studie er endnu ikke klart.

Summary

Cerebellar abiotrofi is a congenital disease that affects the cerebellum of the horse, whereby the horse in the matter of the first weeks or months of its life starts exhibiting characteristic symptoms such as ataxia, head tremor and lack of menace response. The horses are never able to be ridden and are often euthanized based on the risk of selftrauma and because they are a risk to handle. The disease is previously thought to be a problem exclusively in Arabians, but in 2009 a danish sportspony (DSP) foal was diagnosed with the disease. Based on this, a prevalence study was conducted on all breeding stallions and a comparable number of breeding mares in total 80 ponies. The study showed that approximately 10% of the stallions and 5% of the mares were carriers of the marker of cerebellar abiotrophy. The diagnose was conducted with a DNA test (indirect haplotype test) at Veterinary Genetics Laboratory at University of California. The conclusion on the study was that cerebellar abiotrophy is a disease that is seen in danish sportspony foals. All carriers of the cerebellar abiotrofi genemarker had Arabian ancestors and Dutch sportspony ancestors. What actions the Danish Sportspony breeding association will take as a result of this study is not yet known.

Indledning

Formålet med denne artikel var at beskrive lidelsen cerebellar abiotrofi (CA) med alle sygdommens aspekter med udgangspunkt i en status opgørelse af prævalensen af den genetiske markør for cerebellar abiotrofi hos dansk sportspony (DSP) avl.

Abiotrofi er en medfødt intrinsisk metabolisk udviklingsfejl i neuroner, som medfører en præmatur og spontan degeneration af neuronerne (1). Når degenerationen foregår efter fødslen beskrives processen som abiotrofi i modsætning til, hvis degenerationen forløber i fosterstadiet, så ville processen benævnes hypoplasi (2).

I 1949 beskrev F. Hippen, som den første en arvelig cerebellar lidelse hos hest. Der var tale om ataksi hos 70 føl af oldenburg afstamning i alderen 4 til 8 uger. Disse føl døde efter 1 til 2 uger med

ataksisymptomer, der foreligger ingen information på patologiske forandringer i cerebellum, udover makroskopiske observationer (3).

I 1959 og frem til slutningen af 1960'erne observerede man på Gotland i Sverige ataksi hos gotlandsk russ-føl. Disse føl udviste bredbaset positur mest udtalt på bagbenene, bevægelserne var ustabile med udtalt hypermetri. Føllene bevægede sig med lav hovedholdning. Blev hovedet løftet stejlede føllene og faldt bagover. Der blev undersøgt 25 føl. Cerebellum fra disse føl havde makroskopiske forandringer, set som en reduktion i størrelse samt en mere lobuleret og foldet overfladestruktur, som følge af cortex udtynding. Cerebellum vejede kun 10 % af cerebrum i forhold til 13 % hos normale føl (3). Der er ingen informationer om gotlandsk russ ponierne udviste hovedrysten eller havde påvirkede truereflekser (4). Ifølge G. Björck og kolleger er gotlandsk russ en race med en meget udtalt grad af indavl. I de 3 hovedstammer af gotlandsk russ kan de 2 føres tilbage til arabiske forfædre tilbage i 1880'erne (3).

Diagnosen cerebellar abiotrofi, karakteriseret ved degeneration af den cerebellare cortex i føllets første levedøgn, blev første gang stillet i 1966 af I.G. Mayhew hos araberheste (8). Siden er lidelsen beskrevet i flere artikler som et problem næsten udelukkende hos araberheste (2,4, 8, 9, 10,11).

I 1980'erne forekom der er en arvelig ataksi hos føl i fjordhesteavl i Danmark (5). Lidelsen blev ikke egentligt navngivet og bliver derfor benævnt fjordhesteataksi i det følgende. Disse føl var ikke i stand til at rejse sig ved fødslen. De kunne med hjælp stå i kortere perioder, kunne patte og stå med skrævende ben. Visse føl kunne assisteret optræne en vis grad af selvkontrol, og kunne leve nogle måneder. Der blev i løbet af 80'erne og 90'erne afkåret 20 hingste og 25 hopper som følge af, at de sandsynligvis var bærere af denne arvelige lidelse(6).

Gennemgang af stamtavlerne for de ataktiske føl hos både oldenborg, gotlandsk russ og fjordheste indikerer at der er tale om en autosomal recessiv arvegang (2, 3, 4, 5). I august 2007 blev arvgangen for cerebellar abiotrofi hos araberheste bekræftet da det muterede allel, som forårsager cerebellar abiotrofi, blev lokaliseret på kromosom 2. Arbejdet med yderligere identificering af selve genet, og hvor mutationen er lokaliseret fortsætter ved Dr. Cecile Penedo fra University of California, Davis (7).

I juli 2009 blev diagnosen stillet i Danmark hos et DSP føl. Diagnosen blev verificeret med en indirekte DNA-test på University of California, Davis. Føllet var umiddelbart normalt efter fødslen og de første 5 uger, hvorefter det begyndte at udvikle hovedrysten (nikken) specielt, når der skete noget i flokken. Den kliniske undersøgelse viste normale proprioceptive reflekser, normal reaktion ved haletræk og bagudtrædning, hovedrysten, som blev forstærket når føllet blev opmærksomt på noget, eller når den skulle græsse. I bevægelse holdtes halsen udsædvanligt højt og bevægelserne var hypermetriske. De udviklede sig til udtalt ataktiske bevægelser, når den blev træt. Føllet er efterfølgende blevet aflivet på grund af at ataksien progradierede i væsentlig grad(12). Halvsøsteren til det CA- afficerede DSP føl fra 2009 er efterfølgende blevet testet og testen viste at føllet var bærer af CA-haplotype genet (12).

Beskrivelse af Cerebellar abiotrofi

De kliniske symptomer på CA skyldes at cerebellum spiller en central rolle i forbindelse med regulering af kroppens motoriske funktioner. Ved den almindelige kliniske undersøgelse ses ingen abnorme fysiske fund (10, 13). Derfor er en komplet neurologiske undersøgelse vigtig i en eventuel identifikation og lokalisation af lidelsen til cerebellum (14, 15).

Cerebellum koordinerer og modererer bevægelse og muskeltonus så kroppen er i balance i både hvile og under aktivitet, ved at undertrykke overdreven UMN (upper motor neuron) aktivitet (16). Manglende evne til at opretholde normal balance og koordinationsforstyrrelser er de primære symptomer på cerebellar dysfunktion (17). Symptomerne reflekterer både motoriske og proprioceptive defekter (2, 10). Dette medfører ataktiske bevægelser også kaldet ”cerebellar ataksi”(9). Se billede 1.



Billede 1. Araber plag med CA der udviser typisk dysmetri og abnorm dorsal hovedholdning i forbindelse med hovedrystelser.

Symptomernes start observeres fra få dage til flere måneder efter fødslen (10). Det angives at symptomerne er til stede fra fødslen, men at de blot ikke bliver observeret, idet det kan observeres som normale bevægelse hos det daggamle føl (11).

De hyppigste og tidligst opståede symptomer er en hovedrysten. Denne hovedrysten kan være både i det horisontale og det vertikale plan (10). Hovedrysten ses hyppigst i det vertikale plan (11) og den intensiveres typisk når føllet forskrækkes eller ophidses (9, 11), eller hvis føllet har en hensigt som for eksempel når det strækker hovedet frem for at die eller lignende – ”intention tremor”(2, 13). Forekomsten af hovedrysten ved fødsel og manglende evne til at rejse sig er karakteristisk for den medfødte fjordhesteataksi (5). Disse observationer er ligeledes set hos araberhestene (4).

Ataksi og inkoordination af lemmerne, er mest udtalt på forparten (2). Føllet står bredbaset med forbenene og i bevægelse ses overkodning på forbenene, hypermetri, hypometri og dysmetri (2). Ataksien skyldes en defekt i cerebellums proprioceptive funktion, hvilket gør det umuligt for nervesystemet at initiere bevidst og reflektorisk aktivitet (16).

I forbindelse med vendinger ses cirkelbevægelser med lemmerne og overdreven adduktion. Ved forskrækkelse af føllet forværres ataksien og føllet bliver mere spastisk, går på bagbenene for så hyppigt at falde om bagover eller på siden (13). Dette observeres ligeledes hvis føllet presses til at træde bagud, hvis det er muligt (2).

C. Riber og kolleger observerede endvidere i deres tilfælde let rysten af tunge og øjne samt at føllet havde udtalt hypermetri af bagbenene (8).

Nedsat eller manglende truerefleks er et andet karakteristisk symptom (2). Refleksen løber fra nervus opticus, over chiasma opticum og via hjernestammen til cerebellum, og til den occipitale cortex (14). Symptomet ses på trods af normale reflekser fra de øvrige hjernenerver, ophthalmoskopiske fund og normal pupilrefleks (4, 13, 14). Det angives dog, at neonatale individer mangler denne refleks eller at den er langsom de første 10-14 dage (13).

Da der er normal nervestimuli af det muskuloskeletale system, og da det blot er den centrale koordinering, der er påvirket ses ingen tab af muskeltonus (10, 13).

Kompensation af den manglende cerebellare funktion kan ses. Nogle føl viser en vis form for tillæring til delvis at undgå ubalancen og til selv at kunne rejse sig og patte, men ingen føl har opnået fuld restitution (5, 13).

Ifølge M.T. Beatty og kolleger 1986 har man på Kansas State University bevaret 2 heste på henholdsvis 4 og 7 år med symptomer på cerebellar abiotrofi igennem 2½ år uden at deres tilstand er yderligere forværret. Visse heste med cerebellar abiotrofi, kan have en naturlig livslængde dog uden at være anvendelig som brugshest (13, 18)

Evnen til kompensation for en manglende cerebellar funktion er kendt. Det kan være baggrunden for, at der ikke er sammenhæng mellem de histopatologiske fund og graden af de symptomer hesten udviser (10).

C. Penedo beskriver at symptombilledet fra verificerede tilfælde af cerebellar abiotrofi varierer. Hos heste med meget milde kliniske symptomer viste cerebellar histopatologi lavgradigt tab af purkinjeceller, i modsætning til tydeligt afficerede heste hvor tabet af purkinjecellerne var mere udtalt (18). Dette er i modsætning til M.T. Beatty og kolleger.

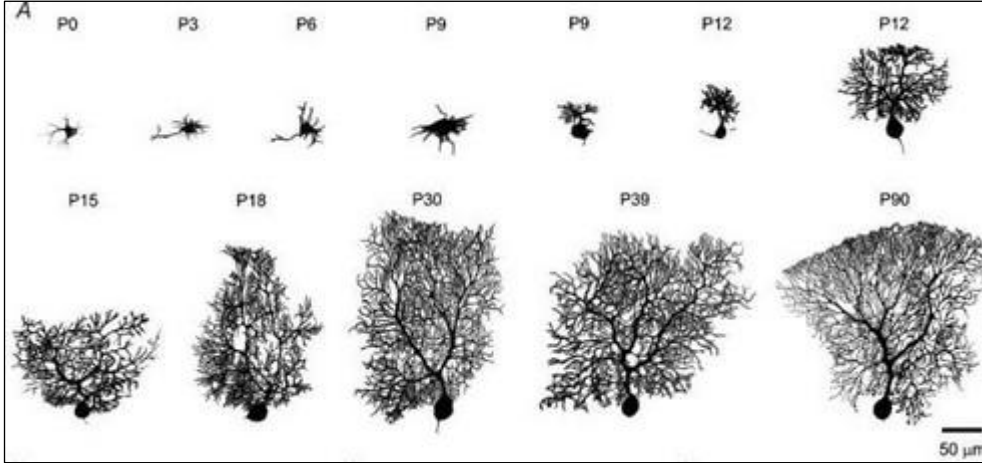
Skema 1: Karakteristiske symptomer på CA

Karakteristiske symptomer på CA (2, 3, 4, 11).
Ataksi
Bredbaset positur på forben
Hypermetri
Hovedrysten som forstærkes ved aktivitet
Nedsat eller manglende blinkerefleks
Symptomstart før 6 måneders alder

Patofysiologi

Den abiotrofiske proces er begrænset til purkinjoneuronerne, hvis metabolisme hurtigt påvirkes, og cellerne undergår apoptose. Da cellerne i stratum granulosum udgør et netværk i cerebellums cortex, via kontakten til purkinjecellernes dendritter ses et sekundært tab af granulosaceller (1).

Purkinjecellerne vokser normalt gennem de første uger af hestens liv (19). Se billede 2. Derfor kan føl med cerebellar abiotrofi motorisk vedblive at ligne neonatale føl (11).



Billede 2: Normal purkinjecellevekst de første 90 dage post partum.

Patofysiologien bag abiotrofien har været tillagt en medfødt metabolisk intrinsisk defekt i purkinjecellerne. Defekten angives at resulterer i en biomekanisk ændring og dermed degeneration af purkinjecellerne, som følge af abnorm overstimulation af receptorerne med neurotransmitteren glutaminsyre (1).

Den egentlige proces er dog ikke kendt idet cellerne udviser både morfologiske tegn på nekrose og apoptotiske DNA fragmenter (1). Apoptose som den tilgrundliggende proces underbygges af en speciel histologisk undersøgelse af purkinjeceller fra 3 araberføl med kliniske symptomer på cerebellar abiotrofi. Her viste 65 % af purkinjecellerne immunreaktioner og andre morfologiske karakteristika for apoptosis så som kondensering af kerne og cytoplasma, marginering af kondenseret kromatin og fragmentation af cellekernen (20).

Makroskopiske sektionsfund:

Cerebellum udviser ingen makroskopisk reduktion i størrelse (2, 4, 9, 10, 11, 13). Der blev ligeledes ikke fundet makroskopiske fund i forbindelse med tilfældene af fjordheste ataksi (5).

I forbindelse med gotlandsk russ blev der derimod observeret en signifikant hypoplasi af cerebellum med en tydeligere foldning af cerebellum på grund af degeneration af cellelagene i den cerebellare cortex (3).

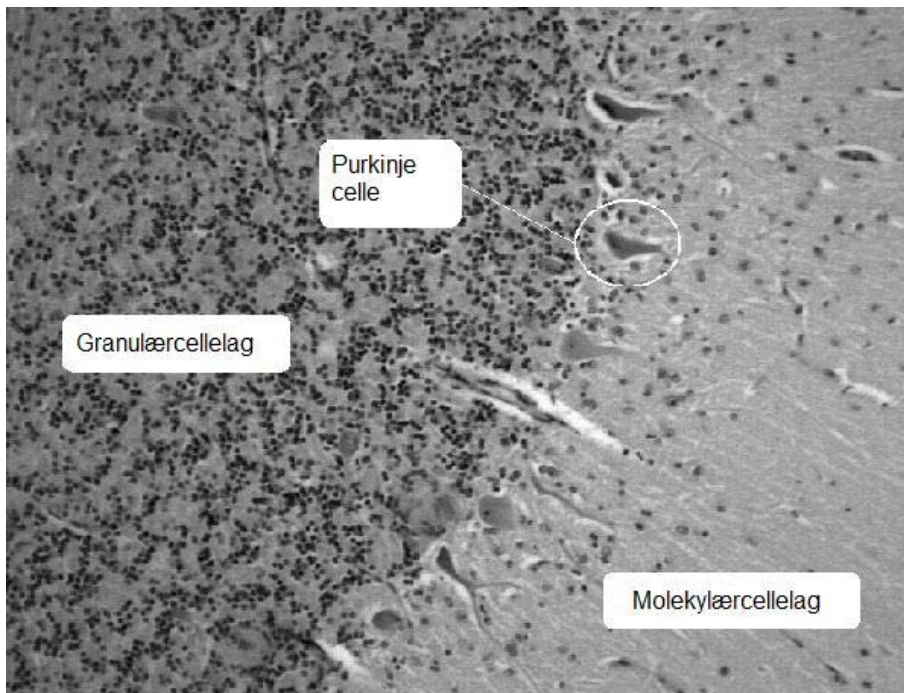
I forbindelse med oldenborghestene blev der observeret cirkulære områder med blødere tekstur af cerebellum ifølge artikler publiceret af F. Hippen og P. Koch og kolleger (4).

Ingen af de ovennævnte syndromer er verificerede tilfælde af cerebellar abiotrofi ved gentest.

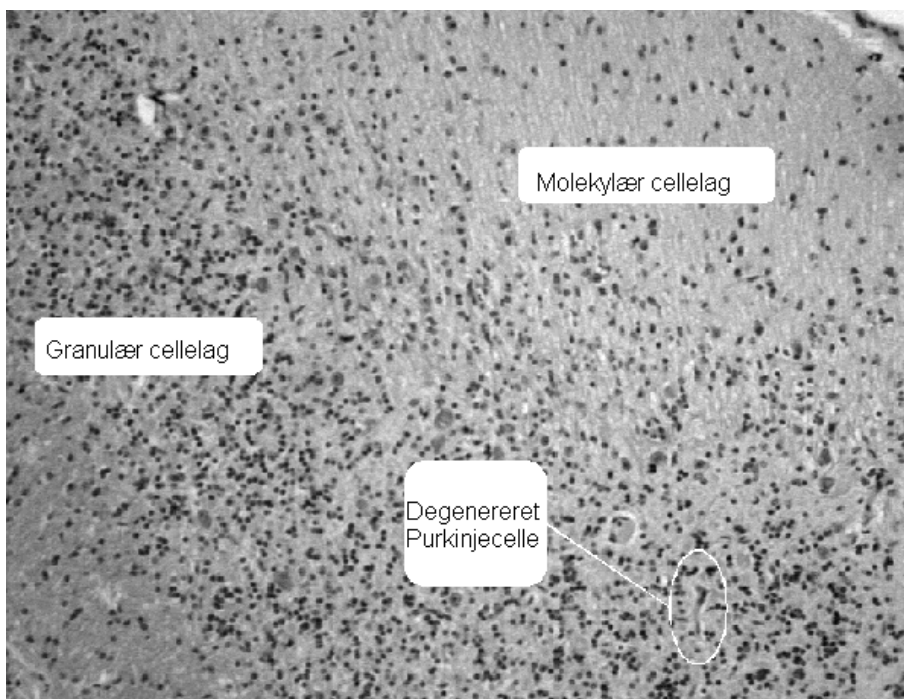
Histologiske sektionsfund:

Den histopatologiske diagnose cerebellar abiotrofi kan være svær at stille før den er i et fremskredet stadie (13). Histologisk ses degeneration af den cerebellare cortex (2, 9, 10, 11, 13). Yderst i den cerebellare cortex ses reduktion af molekylær cellelagets tykkelse, dog med en øget cellularitet og indenfor dette lag ses granulosa cellelaget med nedsat cellularitet (2, 4, 10, 11). Se billede 3 og billede 4.

Mest udtalt er dog det næsten totale tab på purkinjeceller mellem de 2 lag samt den manglende organisering og de degenerative forandringer af de tilbageværende celler (11). De degenerative celler, ses som celler med pyknotisk kerne, vakuoliseret cytoplasma og hyperkromasi samt abnorm uorganiseret placering i vævet (2). Total degeneration af cellens indhold efterlader en tom cytoplasmamembran, benævnes "empty basket cells"(10, 13). I visse områder af den cerebellare cortex ses totalt tab af purkinjeceller (8). A. Basse beskriver de histologiske fund i forbindelse med fjordheste-ataksi som atrofiske og abiotrofiske forandringer i ganglieceller, specielt i cerebellum (5).



Billede 3: Histologisk snit af normal cerebellum.



Billede 4: Histologisk snit af cerebellum fra cerebellar abiotrofi afficeret hest.

Forekomst

Der er ingen egentlige populationsundersøgelser af forekomsten af CA hos heste. Litteraturen bygger på observationer af CA afficerede individer (10).

Der angives incidensrater på 6-8 % hos føllene i visse amerikanske araber blodlinier (2, 11) og det estimeres at mellem 17 og 35 % af araberne er bærere af cerebellar abiotrofi, og at det forekommer i alle araber blodlinier (21).

C. Penedo har dog lavet en foreløbig opgørelse over resultaterne af gentesten der anvendes til diagnostik af sygdommen. Testresultaterne er opgjort den 22. april 2010. Opgørelsen tyder på at genet for cerebellar abiotrofi forekommer i cirka 20 % af araberne og ud af disse har 1 % af araberne har sygdommen (18).

Se bilag 1. Undersøgelserne er dog ikke på randomiseret materiale idet testen er frivillig, og den koster penge at få udført. Dette kan medføre en underestimering af forekomsten.

Cerebellar abiotrofi er beskrevet hos en række dyrearter – mus, hunde, kvæg, får, svin, katte og hest (1). Cerebellar abiotrofi hos heste angives som en sjælden lidelse (2).

Hos heste er der beskrevet flere potentielt tilsvarende cerebellare lidelser hos forskellige racer: blandingsracer (9), fuldblod (22), ny caledonien heste (23), oldenburg (4), amerikansk miniature heste (24) og gotlandsk russ (3), samt hos fjordheste i Danmark (5).

Der er i Danmark i 1990 fundet et tilfælde af cerebellar abiotrofi hos et gotlandsk russ føl. Føllet udviste kliniske og histopatologiske forandringer svarende til diagnosen CA baseret på personlig kommunikation fra S.N. Olsen, Københavns Universitet, KU Life, februar 2010. (25).

I 2009 blev der på KU Life, set to patienter, et DSP føl og en dansk varmblods (DV) plag, med både kliniske symptomer og histopatologiske forandringer, svarende til diagnosen cerebellar abiotrofi. På disse patienter blev der ikke udført gentest for CA- haplotype (25).

Neurologiske lidelser er en årsag til et væsentligt antal dødsfald og aflivninger hos heste. En opgørelse af 4319 obducerede heste fandt at i 12,9 % af tilfældene var en neurologisk lidelse årsagen. I undersøgelsen indgik kun et lille antal araberheste. Disse var inkluderet i gruppen ”varmblodsheste udover fransk sadelheste”, der indeholdt 60 tilfælde. Der blev diagnosticeret cerebellar abiotrofi hos én hest (26).

Materiale og metode

Studiedesign

Undersøgelsen i denne artikel er foretaget som en populationsundersøgelse på registrerede avlshingste i DSP- avl. Af de 42 registrerede avlshingste er der indsamlet prøvemateriale fra 41 (97,6 %). En enkelt kåret hingst, udgår af studiet da det ikke har været muligt at indhente hårprøve fra denne.

Endvidere blev der lavet en tværsnitsundersøgelse af hoppebestanden ved at udtage prøvemateriale fra et tilsvarende antal (39 hopper) DSP hopper fra centralregisteret. Centralregister hopper blev valgt idet de er mest aktive indenfor stambogens avl og for at kunne følge deres afstamning længst muligt. Hopperne er udvalgt randomiseret.

Ifølge estimat fra Landscentret for hest er der i Danmark cirka 3000 DSP ponyer med cirka 300 registrerede folinger per år (27). Antallet af prøver repræsenterer cirka 2,5 % af DSP ponyer.

Prøvematerialet er udtaget af forfatteren selv eller af andre dyrlæger i henholdsvis Danmark og Norge.

Testbeskrivelse

Der anvendes en DNA test, udviklet til diagnosticering af cerebellar abiotrofi. Testen har været tilgængelig siden 2008. Testen er under fortsat udvikling og forbedring, og der er ikke publiceret endelige resultater. Det er derfor i øjeblikket ikke muligt at indhente udspecificerede informationer om testens udførelse (18).

Der er tale om en PCR- test metode. Testen er en markørbaseret indirekte scanningstest. Den specifikke genmutation er endnu ikke kendt, men man har identificeret en gruppe genetiske markører tæt på mutationen (CA-haplotype), som derved kan bruges til en indirekte test for cerebellar abiotrofi. Testen leder efter denne gensekvens, som er nedarvet sammen med cerebellar abiotrofi og som derved kan anvendes som en markør for CA mutationen og derved identificere afficerede føl og potentielle bærere af sygdommen (28). Testsvarene angives som beskrevet i skema 2.

Der indgår 17 genmarkører, som omfatter CA-regionen på hestens 2. kromosom. Markør nummer 9 er den SNP (single nucleotide polymorphisms), som tyder på at være den sygdomsfremkaldende mutation. Markøren findes hos alle afficerede heste og findes samtidig ikke hos andre hesteracer end araberheste udover nogle få blandingsracer med araber afstamning, deriblandt dansk sportspony (18).

Af alle de føl der ved obduktion er verificeret som afficeret med cerebellar abiotrofi har de alle haft to kopier af CA-haplotypen, og markør nummer 9 er altid til stede. Testen har med andre ord en sensitivitet på 100 % (28).

Ud af de 1822 undersøgelser, hvor resultatet er offentliggjort, har testen i seks tilfælde resulteret i en usædvanlig haplotype. Dette medfører at diagnosen er inkonklusiv. Udviklingen af testen er fortsætter med at indsnævre CA-haplotype markøren yderligere. Ved senere test på de inkonklusive prøver, har det været muligt at kategorisere de fire som bærere af genet og to som ikke bærere (29). Inkonklusive testresultater bliver mere og mere sjældne (28).

Skema 2. Testresultat og medfølgende kommentarer for CA testen.

Test resultat	Konklusion	Kommentar
N/N	Normal	Hesten har ikke markører associeret med CA.
N/CA	Bærer (1 kopi af CA genet)	Hesten har markør associeret med CA og anses for fænotypisk normal og bærer af genet.
CA/CA	Afficeret (2 kopier af CA genet)	Hesten har markører associeret med CA og anses for at have sygdommen.
N/U	Inkonklusiv	Normal allel på det ene kromosom og en abnorm CA-markør på det andet kromosom – ”undetermined”.

Prøveudtagning og analyse

Avlsledelsen for DSP- avl blev i første omgang kontaktet for at informere om lidelsen cerebellar abiotrofi og baggrunden for undersøgelsen. Herefter fik alle hingsteejere tilsendt et brev, på vegne af avlsledelsen og artiklens forfatter, hvor undersøgelsen blev beskrevet.

Undersøgelsen er udført som en DNA-test på hårrødder fra manhår. Testen er udført på Veterinary Genetics Laboratory (VGL)- Cerebellar Abiotrophy, University of California, Davis (UC Davis). Se bilag 3.

Det analyserede materiale bestod af 20-30 hår plukket fra man eller hale. Efter udtagelse af hårene og visuel sikring af, at der var et rigeligt antal hår med hårrødder, blev hårprøven tapet fast til et stykke karton. Sammen med den nødvendige importtilladelse for DNA materiale til USA, sendtes prøven til laboratoriet.

Testen kan endvidere udføres på laboratorier i flere europæiske lande i samarbejde med VGL, UC Davis – se bilag 3.

Resultater

Prøver udtaget af 80 danske sportsponyer blev inkluderet i undersøgelsen. Af de 42 registrerede avlshingste indgik de 41 hingste. En hingst er ikke inkluderet, idet den var solgt til udlandet og det var ikke muligt at indhente prøvemateriale fra den. Der indgik 39 hopper registeret i dansk sportspony avl. Fra de undersøgte ponyer viste testresultaterne, at 6 ponyer var bærere af genmarkøren for CA. Der var tale om 4 hingste og 2 hopper.

Den samlede liste over testresultaterne ses i bilag 2.

Resultater er sammenfattet i tabel 3.

Tabel 3. Sammenfatning af undersøgelsesresultater.

	Total	Hopper	Hingste
Antal prøver	80	39	41
Heterozygot – bærer af CA-genet (N/CA)	6	2	4
Homozygot – rask (N/N)	74	37	37
Homozygot – syg (CA/CA)	0	0	0
% bærer af CA-genet	7,5 %	5,1 %	9,8 %
Gennemsnits alder	9,9 år (3-27)	9,41 år (3-17)	10,39 år (4-27)

Der blev blandt DSP avlshingstene fundet at cirka 10 % er bærere af genmarkøren for CA. Af de 4 hingste der er bærere af CA- haplotypen, ses det, at der indgår araberafstamning i alle hingstene (27).

HR 5963 araber i 3. led (far)

HR 6059 araber i 5. led (far) og 2. led (mor)

HR 6062* araber i 5. led (far) og 3. led (mor)

HR 6064 fuldblods araber

* - Hingst der avlede det første CA føl diagnosticeret ved CA-haplotypetesten i DSP (12).

I tværsnitsundersøgelsen af DSP hopperne blev cirka 5 % fundet som bærere af genmarkøren for CA. Hos begge hopper der blev identificeret som bærere af CA-haplotypen, indgik der araberafstamning (27).

HR 6072 araber i 4. led (far)

HR 6073 araber i 4. led(far) og 3. led (mor)

Gennemgang af afstamningen viser endvidere at alle bærere af CA-haplotypen er 50 % eller 100 % af hollandsk sportspony afstamning. Undtaget herfor er HR 6062, som først i 3. led har hollandsk sportspony i afstamningen (27). Dette viser at CA- genet også er til stede i den hollandske sportspony avl.

Hoppen til det føl der i sommeren 2009 blev diagnosticeret som afficeret med CA er en indkøbt hoppe af belgisk sportspony avl (27). Denne hoppe indgår dog ikke i undersøgelse.

Ved gennemgang af afkomstdata på de hingste der er bærere af CA- genmarkøren viser det at tre af de fire hingste har afkom registreret. Disse tre hingste har siden avlssæsonen 2005 og frem til 2009 registreret 180 afkom, hvoraf de 139 er registrerede i dansk sportspony (30). Dette medfører at der sandsynligvis findes cirka 69-70 bærere af CA- genmarkøren blandt danske sportsponyer udelukkende med baggrund i disse 3 hingste.

Gennemsnitsalderen i grupperne Ikke bærere af CA-genmarkør (homozygot) og Bærere af CA-genmarkør (heterozygot) ses i tabel 4. Af tabellen fremgår det at der er forskel i alderen på Ikke bærere og Bærere.

Tabel 4. Aldersfordeling i grupperne Ikke bærere af CA- genmarkør og Bærere af CA- genmarkør

	Hingst		Hoppe		Total
CA-status	Antal	Alder	Antal	Alder	Alder
Ikke bærere Homozygot	37	10,78 (4-27)	37	9,43 (4-17)	10,11 (4-27)
Bærere Heterozygot	4	6,75 (5-8)	2	4,5 (3-6)	6 (3-8)

Diskussion

DSP er en blandingsrace, hvor der sker en stor grad af import af avlsdyr fra andre racer, heriblandt araberheste (27). Med baggrund i forekomsten af CA hos araberhestene, er det derfor vigtigt at få undersøgt forekomsten af cerebellar abiotrofi i den danske sportspony avl.

Ser man på prævalensen for cerebellar abiotrofi på 9,8 % hos hingstene og 5,1 % hos hopperne i DSP, vurderes den som overraskende høj. Det anses for væsentligt, at en så alvorlig lidelse forekommer med så høj prævalens.

Dette skal ses i lyset af, at det er en lidelse, der ikke tidligere er beskrevet hos dansk sportspony. M.C.T. Penedo's midlertidige opgørelse over testresultaterne indikerer at forekomsten hos araberhestene er cirka 20 % (18,29). Denne opgørelse er dog behæftet med bias, idet den er baseret på et selekteret materiale. M.C.T. Penedo's opgørelse og nærværende undersøgelse er de eneste populations prævalensstudier for forekomsten af CA. De øvrige studier omhandler opgørelser af

kliniske syge individer (2-5,8-10,13,24), og det er derfor ikke muligt at sammenligne nærværende undersøgelses resultat med den øvrige litteratur.

Det er muligt at prævalensen for forekomsten af CA genet hos DSP hopperne er underestimeret idet CA genet synes at være relativt nyligt introduceret til DSP og derfor kan genets forekomst i DSP populationen være væsentligt højere, end hvad der er fundet ved de udvalgte hopper, som står i centralregistret. Størrelsen af stikprøven på DSP hopperne kan også påvirke estimatet idet DSP populationens størrelse er meget usikker (27) og prævalensen af CA er ukendt.

Som det fremgår af tabel 4, er der en tydelig forskel i alderen for de to grupper. Det er ikke muligt at vurdere om der er tale om en signifikant forskel grundet den store forskel i gruppernes størrelse, samt det lille antal individer i undersøgelsen, men tendensen er at bærerne af CA- haplotypen er yngre end ikke-bærerne af CA- haplotypen. Dette kan indikere at lidelsen cerebellar abiotrofi er introduceret til dansk sportspony indenfor en kortere årrække.

Det må forventes, at der de kommende år alligevel vil forekomme flere tilfælde af CA afficerede føl idet avl på bærere af CA genmarkøren allerede er sket, og da der ikke er klarhed over, hvornår CA blev introduceret til DSP.

Med baggrund i den store samarbejdsvillighed i forbindelse med nærværende undersøgelse både fra DSP- avlsledelsen og avlernes side, synes der at være basis for at forekomsten af CA i DSP avlen kan komme under kontrol eller elimineres.

Flere forfattere angiver at cerebellar abiotrofi er en lidelse som næsten udelukkende ses hos araberhesten. Ved gennemgang af litteraturen ses det, at der har været lignende syndromer observeret hos gotlandsk russ (3), miniatureheste (24), fjordheste (5) og eventuelt hos oldenborg (3) heste. Nærværende undersøgelse samt de personlige meddelelser fra Københavns Universitet (25) indikerer at CA kan være en lidelse der fortsat forekommer i gotlandsk russ, samt hos andre hesteracer end tidligere beskrevet i litteraturen.

Om der er tale om den samme genetiske baggrund for disse syndromer kan den indirekte CA- haplotype test belyse. Det vides fortsat ikke om der er tale om den samme genmutation, som blot manifesterer sig forskelligt klinisk og histopatologisk ved de forskellige hesteracer, eller om der er tale om helt separate syndromer.

Heste med kliniske symptomer og histopatologiske fund, svarende til CA hos dansk varmblood (25) er ikke beskrevet tidligere, og derfor er det ikke muligt at vurdere om det er et udbredt problem hos DV og andre hesteracer. Det er dog sandsynligt at der i lighed med denne observation foreligger kaustikker med ligende patienter på andre universiteter.

Præsenteres man for et føl eller en plag der udviser de karakteristiske kliniske symptomer, vurderer nogle forfattere at diagnosen cerebellar abiotrofi er givet (2, 3).

Det anbefales, på baggrund af undersøgelsen, at dyrlæger har cerebellar abiotrofi som en differentialdiagnose, når man tilser et føl med ataksi, hovedrysten og manglende truerefleks også selvom, der ikke er tale om et araber- eller DSP føl. Et tilskadekommet føl kan være kommet til skade, som følge af en primær hjernelidelse i stedet for at have pådraget sig en hjerneskade som følge af et traume.

CA- haplotype testen åbner muligheden for at undersøge en lang række hesteracer for CA. Det vil være til stor gavn for avlere i forsøget på at hindre udbredelse af denne alvorlige arvelige sygdom.

Endvidere åbner CA-haplotype testen mulighed for at undersøge om fjordhesteataksien (5) i Danmark var cerebellar abiotrofi, samt om lidelserne hos oldenborg og gotlandsk russ (3) ligeledes skyldes den samme gendefekt.

Undersøgelsen viser, at der skal større fokus på denne lidelse hos både avlere og dyrlæger, så dyr der er bærere af CA lidelsen bliver identificeret, og på den baggrund, eventuelt tages ud af avlen. Testen muliggør avl på individer, der er bærere af mutationen for cerebellar abiotrofi, hvis det vurderes at disse vil bidrage væsentligt til racens avlsmål. I det mindste muliggør det, at man kan vælge avlsdyr fra på et bedre grundlag.

Med baggrund i den fundne forekomst af CA genet sammenholdt med antallet af folinger i DSP forventes det at der i DSP- avlen årlige vil forekomme et til to CA- afficerede føl afhængig af hvor mange hopper de enkelte hingste leverer sæd til. Det kan endvidere forventes at dette antal vil stige hvis der i DSP- avlen ikke iværksættes avlsmæssige tiltag på baggrund af undersøgelsen. Hvilke avlsmæssige tiltag man bør foretage på baggrund af viden om cerebellar abiotrofi kan diskuteres.

- Man kan vælge kun at afkåre hingste, som er bærere af CA-genet, idet de bidrager med en væsentlig større del af populationens fremtidige genpulje. Status som bærer af CA-genet bør hos hingstene, som minimum resultere i udelukkelse af avlen (2). DSP avlsforbundet, bør i denne forbindelse ligeledes afkåre avlshingsten, hvorfra det ikke har været muligt at indhente prøvemateriale fra, indtil en prøve foreligger.
- Efterfølgende kan man så teste alle fremtidige avlsgodkendte hingste for dermed at udlukke forekomsten af CA-afficerede føl ved brug af danske hingste
- Andre mildere tiltag for at kontrollere forekomsten af CA, kunne være testning af avlsdyr, uden at lade dem blive diskvalificeret til avl, såfremt de besidder karakteristika der for DSP vurderes som uundværlige. Vælger man dette tiltag, medfører det subjektive vurderinger, og man kan ende med at hele populationen af DSP- ponyer alligevel bliver genneminficeret med anlæg for den arvelige lidelse.
- Indførelse af et etisk kodeks som American Horse Association har gjort per 31.december 2009: ”Det kræves at resultatet af en hest’s status for en gruppe genetiske lidelser deri blandt cerebellar abiotrofi, skal oplyses til anden part i forbindelse med enhver form for transaktioner, salg, udlejninger eller avlsarrangementer. Hoppeejere der får et sygt føl skal informere hingsteejer og skal samarbejde i forbindelse med at verificere problemet”(31). Dette vil skabe en norm for hvordan avlere skal forholde sig til problemet med arvelige lidelser og fremme ønsket om at eliminere lidelserne.

Konklusion

Undersøgelsen bekræfter forekomsten af cerebellar abiotrofi indenfor sportspony avlen i Danmark. Undersøgelsen viser at cerebellar abiotrofi genmarkøren forekommer hos 9,8 % af de kårede avlshingste i DSP 2009.

Tværsnitsundersøgelsen på hopperne estimerer at lidelsen forekommer hos cirka 5,1 % af hopperne i DSP.

Undersøgelsen konkluderer endvidere at cerebellar abiotrofi er til stede i både hollandsk og belgisk sportspony avl. Her foreligger der et stort og væsentligt projekt idet disse ponyracer er populære i mange lande, og der foreligger ingen informationer om forekomsten af sygdommen hos disse racer.

Undersøgelsen underbygger at DNA- testen, udviklet af og udført på Veterinary Genetics Laboratory, University of California identificerer bærere af CA-genet og CA afficerede individer.

TAK til dansk sportspony avlsledelse, samt alle ponyejerne, for deres velvillige deltagelse i undersøgelsen. Endvidere tak til kolleger der har været behjælpelig i forbindelse med udtagelse af prøvematerialet – specielt tak til kolleger fra Fagdyrlægeholdet vedr. hest 2008.

Referencer

- 1: A.de Lahunta: Abiotrophy in Domestic Animals: A Review. Canadian Journal of Veterinary Research, 1990, 54, 1, 65-76.
- 2: H.Gerber, Cl. Gaillard, R. Fatzer, E. Marti, B. Pfistner, B. Sustronck, G. Ueltschi, H. P. Meier, C. Herholz, R. Straub, U. Geissbühler & V. Gerber: Cerebelläre Abiotrophie bei Vollblutarber – Fohlen. Pferdeheilkunde, 1995, 11, 6, 423-431.
- 3: G. Björck, K.E. Everz, H.-J. Hansen & B. Henricson: Congenital Cerebellar Ataxia in the Gotland Pony Breed. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A, Animal physiology, pathology and clinical veterinary medicine. 1973, 20A, 4, 341-354.
- 4: A. C. Palmer, W. F. Blakemore, W. R. Cook & K. E. Whitwell: Cerebellar hypoplasia and degeneration in the young arab horse: Clinical and neuropathological features. The Veterinary Journal, 1973, 93, 62-66.
- 5: A. Basse: Medfødt ataksi hos Norsk Fjordhest, Dansk Veterinær Tidsskrift, 1988, 71, 9, 503-505.
- 6: Birgit Mortensen, Fjordhesten Danmark, Foreningen for avl og sport. Personlig meddelelse 2010.
- 7: L. Goodwin-Campiglio: Genetics disorders in Arabian horses: Current research projects. www.Cerebellar_abiotrophy.org, September 2008.
- 8: C. Riber, A. Blanco & F. M. Castejon: Cerebellar abiotrophy: Diagnosis of an arabian horse in Southern Spain. Journal of Equine Veterinary Science, 1991, 11, 3, 178-179.
- 9: J. D. Baird & C. D. Mackenzie: Cerebellar hypoplasia and degeneration in part-arab horses. Australian Veterinary Journal: the journal of the Australian Veterinary Association. 1974, 50, 1, 25-28.
- 10: M. T. Beatty, H. W. Leipold, W. Cash & R. DeBowes: Cerebellar Disease in Arabian Horses. Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners, Chicago, Illinois, 1986, 31, 241-255.
- 11: M.L. Sponseller: Equine cerebellar hypoplasia and degeneration. Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners, Chicago, Illinois, 1967, 13, 123-126.
- 12: Dyrlægegruppen Frijsenborg A/S: Journalmateriale inklusiv laboratoriesvar, 2009
- 13: R. M. DeBowes, H. W. Leipold & M. Turner- Beatty: Cerebellar Abiotrofi. The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice, 1987, 3, 2, 345-352.
- 14: S. M. Reed: Neurology is not a euphemism for necropsy: A review of selected neurological diseases affecting horses. Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners, San Diego, California, 2008, 54, 78-109.

- 15: R. J. Macay: Neurologic disorders of neonatal Foals. *Equine Practice*, 2005, 2, 21, 387-406.
- 16: C. Hahn: The Wobbly horse. Differential diagnoses. *In Practice*, 2006, 28,1 ,8-13.
- 17: A. DeLahunta & E. Glass: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Saunders Elsevier, St. Louis, 3. ed., 2009, pp. 348-357.
- 18: M.C.T. Penedo: Personlig meddelelse af ikke publiceret data 2010.
- 19: W.A. Anderson & B.A. Flumerfelt: Purkinje cell growth beyond the twenty-third postnatal day. *Developmental Brain Research*, 1985, 17, 1-2, 195-200.
- 20: A. Blanco, R. Moyano, J. Vivo, R. Flores-Acuña, A. Molina, C. Blanco & J. G. Monterde: Purkinje cell apoptosis in Arabian horses with cerebellar abiotrophy. *Journal of Veterinary Medicine A*, 2006, 53, 6, 286-287.
- 21: Arabian Horse Association Equine Stress, Research and education Committee: Caution and knowledge. *Modern Arabian Horse*, 2007, august/september , 100-105.
- 22: I.G. Mayhew & D.H. Schneider: An unusual familiar neurological syndrome in newborn thoroughbred foals. *Veterinary Record*, 1993, 133, 447-448.
- 23: G. LeGonidec, T. Kuberski, P. Daynes & W. J. Hartley: A neurologic disease of horses in New Caladonia. *Australian Veterinary Journal*, 1981, 57, 3, 194-195.
- 24: J. Fox, R. Duncan, P. Friday, B. Klein & W. Scarratt: Cerebello-olivary and lateral(Accessory) cuneate degeneration in a juvenile American miniature horse. *Veterinary Pathology*, 2000, 37, 3, 271-274.
- 25: S. N. Olsen, KU Life, København, 2010: Personlig meddelelse af ikke publiceret data.
- 26: C. Laugier, J. Tapprest, N. Foucher & C. Sevin: A necropsy survey of neurologic diseases in 4319 horses examined in Normandy (France) from 1986 to 2006. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2009, 29, 7, 561-568.
- 27: Dansk Landbrugsrådgivning, Landscentret for hest: Hestedata, [www. hestedata.landscentret.dk](http://www.hestedata.landscentret.dk), 2010.
- 28: L. Brault & M.C.T. Penedo: Refinement of the equine cerebellar abiotrophy locus on ECA2 by haplotype analysis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2009, 29, 5, 318-319.
- 29: B. Minnich: Haplotype-test. [www. Cerebellar abiotrophy.org](http://www.Cerebellar_abiotrophy.org), 27.december 2009.
- 30: Anonym, www.hestedata.dk., 2010.
- 31: Arabian Horse Association: Code of ethics, 12, 2009.

Primærkilder: 1,2,3,10,13.

Bilag 1

Opgørelse af CA testresultater per 22. april 2010.

Status	Antal prøver	% af total
N/N	2841	80 %
N/CA	689	19 %
CA/CA	45 *	1 %
Total	3575	100 %

*: Inklusiv to danske DSP- ponyer med araber afstamning.

Bilag 2

Undersøgelsens testresultater fra Veterinary Genetics Laboratory, University of California, Davis.

Kode #	CA status	Identifikation	Fødselsdato	Race	Køn	Far / reg. #	Mor / reg.#
HR5925	N/N		17-04-1998	DSH	M		
HR5926	N/N		31-05-2004	DSH	M		
HR5927	N/N		30-05-2005	DSH	M		
HR5928	N/N		26-05-1994	DSH	M		
HR5929	N/N		23-03-2004	DSH	M		
HR5930	N/N		10-06-1995	DSH	M		
HR5931	N/N		25-04-2003	DSH	M		
HR5932	N/N		05-05-2004	DSH	M		
HR5933	N/N		23-03-1998	DSH	M		
HR5934	N/N		22-06-2004	DSH	M		
HR5935	N/N		13-05-2002	DSH	M		
HR5936	N/N		09-03-2002	DSH	M		
HR5937	N/N		15-06-1993	DSH	M		
HR5938	N/N		22-06-2001	DSH	M		
HR5939	N/N		04-03-2006	DSH	M		
HR5940	N/N		26-03-2001	DSH	M		
HR5941	N/N		02-07-2001	DSH	M		
HR5942	N/N		01-05-2004	DSH	M		
HR5943	N/N		15-02-2002	DSH	M		
HR5944	N/N		20-12-1999	DSH	M		
HR5945	N/N		26-04-2003	DSH	M		
HR5946	N/N		23-01-2001	DSH	M		
HR5947	N/N		14-12-1998	DSH	M		
HR5948	N/N		12-03-2000	DSH	M		
HR5949	N/N		01-01-1998	DSH	M		

HR5950	N/N		18-02-2004	DSH	M			
HR5951	N/N		03-06-1983	DSH	S			
HR5952	N/N		07-05-1993	DSH	S			
HR5953	N/N		02-05-1993	DSH	S			
HR5954	N/N		01-05-1997	DSH	S			
HR5955	N/N		15-03-1994	DSH	S			
HR5956	N/N		12-05-1994	DSH	S			
HR5957	N/N		06-04-1995	DSH	S			
HR5958	N/N		03-03-1999	DSH	S			
HR5959	N/N		27-03-2000	DSH	S			
HR5960	N/N		24-04-1995	DSH	S			
HR5961	N/N		18-03-2002	DSH	S			
HR5962	N/N		19-05-1992	DSH	S			
HR5963	N/CA		31-03-2003	DSH	S			
HR5964	N/N		18-04-1998	DSH	S			
HR5965	N/N		17-02-1991	DSH	S			
HR5966	N/N		05-06-2003	DSH	S			
HR5967	N/N		01-05-2004	DSH	S			
HR5968	N/N		02-05-2004	DSH	S			
HR5969	N/N		16-05-2005	DSH	S			
HR5970	N/N		12-05-2005	DSH	S			
HR5971	N/N		26-08-2005	DSH	S			
HR5972	N/N		19-01-2006	DSH	S			
HR5973	N/N		25-04-2006	DSH	S			
HR5974	N/N		21-04-2006	DSH	S			
HR5975	N/N		02-04-2004	DSH	S			
HR6047	N/N		23-03-2001	DSH	M			
HR6048	N/N		05-05-2006	DSH	M			
HR6049	N/N		27-03-1993	DSH	M			
HR6050	N/N		03-04-2002	DSH	M			
HR6051	N/N		20-04-1997	DSH	M			
HR6052	N/N		02-06-2000	DSH	M			
HR6053	N/N		12-07-2006	DSH	M			
HR6054	N/N		28-04-1993	DSH	M			
HR6055	N/N		31-08-1997	DSH	S			
HR6056	N/N		11-07-1986	DSH	S			
HR6057	N/N		07-05-1999	DSH	S			
HR6058	N/N		12-04-2002	DSH	S			
HR6059	N/CA		25-05-2002	DSH	S			
HR6060	N/N		27-04-2003	DSH	S			
HR6061	N/N		28-03-2003	DSH	S			
HR6062	N/CA		27-05-2003	DSH	S			
HR6063	N/N		27-03-2005	DSH	S			

HR6064	N/CA		18-06-2005	AR	S			
HR6065	N/N		18-04-2006	DSH	S			
HR6071	N/N		21-05-1998	DSH	M			
HR6072	N/CA		17-04-2007	DSH	M			
HR6073	N/CA		28-05-2004	DSH	M			
HR6074	N/N		06-04-2002	DSH	M			
HR6075	N/N		26-03-1999	DSH	M			
HR6076	N/N		10-04-2002	DSH	S			
HR6077	N/N		05-06-2001	DSH	S			
HR6078	N/N		04-04-1994	DSH	S			
HR6079	N/N		06-06-1996	DSH	S			
HR6080	N/N		28-03-2003	DSH	S			

Sex: S.- hingst, M- hoppe. Race: DSH – dansk sportspony, AR- araber.

Identifikation af den enkelte pony samt identifikation af far og mor er anonymiseret.

Bilag 3

Laboratorie, som udfører gentest for cerebellar abiotrofi:

USA:

Horse Research - CA

Veterinary Genetics Laboratory

University of California

One Shields Avenue

980 Old Davis Road

Davis

CA, 95616-8744

www.vgl.ucdavis.edu