

Tierärztliche Hochschule Hannover
Klinik für Kleintiere und
Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung

**Klinische und genetische Untersuchungen
zu Krampfanfällen bei Border Terriern**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Veterinärmedizin
- Doctor medicinae veterinariae -
(Dr. med. vet.)

vorgelegt von
Juliane von Kurnatowski
Halle (Saale)

Hannover 2007

Wissenschaftliche Betreuung:

Univ.-Prof. Dr. Andrea TIPOLD, Dipl. ECVN, Klinik für Kleintiere

Univ.-Prof. Dr. Ottmar DISTL, Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Andrea TIPOLD

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Jürgen REHAGE

Tag der mündlichen Prüfung: 03.05.2007

**Meiner Familie
in Liebe und Dankbarkeit**

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....11

2 LITERATUR.....14

2.1 Der Border Terrier.....14

2.1.1 Rassegeschichte.....14

2.1.2 Standardmerkmale des Border Terriers.....15

2.1.3 Organisation der Rassehundezucht in Deutschland bezogen auf den Border Terrier.....16

2.2 Epilepsie.....17

2.2.1 Definition.....17

2.2.2 Epidemiologie.....18

2.2.3 Klassifikation der Epilepsie und der epileptischen Anfälle.....19

2.2.4 Epileptogenese.....23

2.2.5 Klinische Aspekte der idiopathischen Epilepsie.....24

2.2.6 Differentialdiagnosen.....26

2.2.7 Diagnostik.....27

2.2.8 Therapie.....29

2.3 Genetik der Epilepsie.....33

2.3.1 Überblick über die kanine Epilepsie im Vergleich zur humanen Epilepsie.....33

2.3.2 Genetik der idiopathischen Epilepsie bei Hunden.....34

2.3.3 Segregationsanalyse zur Bestimmung des Erbgangs.....39

3 MATERIAL UND METHODEN.....	43
3.1 Hunde.....	43
3.1.1 Fragebögen.....	43
3.1.2 Fragebögen für Tierbesitzer.....	44
3.1.3 Fragebögen für Züchter.....	45
3.2 Diagnostik.....	45
3.2.1 Metabolisches Screening.....	46
3.3 Verbreitung und Charakteristik der Krampfanfälle bei Border Terriern.....	46
3.3.1 Abstammungsdatensätze.....	46
3.3.2 Pedigrees für die Segregationsanalyse.....	47
3.4 Statistische Methoden.....	48
3.4.1 Inzuchtkoeffizient.....	49
3.4.2 Analyse von systematischen Einflussfaktoren.....	49
3.4.3 Heritabilitätsschätzung.....	50
3.4.4 Segregationsanalyse.....	50

4 ERGEBNISSE.....	56
4.1 Diagnostik.....	56
4.1.1 Anamnestische, klinisch-neurologische, labordiagnostische und bildgebende Befunde.....	56
4.1.2 Metabolisches Screening.....	57
4.2 Verbreitung und Charakteristik der Krampfanfälle bei Border Terriern.....	58
4.2.1 Auswertung der Fragebögen.....	58
4.2.1.1 Alter.....	58
4.2.1.2 Geschlecht.....	59
4.2.1.3 Wurfgröße.....	60
4.2.1.4 Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls.....	61
4.2.1.5 Anfallshäufigkeit.....	64
4.2.1.6 Therapie und Diät.....	65
4.2.1.7 Einfluss von Futteraufnahme und Ruhephasen.....	66
4.2.1.8 Anfallscharakteristik.....	67
4.2.2 Pedigrees für die Segregationsanalyse.....	68
4.3 Statistische Analysen.....	78
4.3.1 Inzuchtkoeffizient.....	78
4.3.2 Analyse von systematischen Einflussfaktoren.....	80
4.3.3 Heritabilitätsschätzung.....	80
4.3.4 Komplexe Segregationsanalyse.....	81
4.3.4.1 Komplexe Segregationsanalyse unter Annahme einer zufälligen Stichprobe.....	82
4.3.4.2 Komplexe Segregationsanalyse unter Annahme einer nicht zufälligen Stichprobe....	86

5 DISKUSSION.....	89
5.1 Klinik.....	89
5.2 Genetik.....	93
5.3 Schlussfolgerung.....	98
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	100
7 SUMMARY.....	102
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	104
9 ANHANG.....	126

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIC	Informationskriterium nach AKAIKE
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aminosäuren
bzw.	beziehungsweise
χ	Chi
ca.	circa
CT	Computertomografie
dhv	Deutscher Hundesportverband
e.V.	eingetragener Verein
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
F	Inzuchtkoeffizient
F1-F10	Subfamilie 1 - Subfamilie 10
FG	Freiheitsgrad
F.C.I.	Fédération Cynologique Internationale
GABA	Gammaaminobuttersäure
ggr.	geringgradig
GS	Gallensäuren
IE	idiopathische Epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
JGHV	Jagdgebrauchshundeverband
KfT	Klub für Terrier
kg	Kilogramm
lnL	log Likelihoodfunktion
m	männlich
Max	Maximum
μ g	Mikrogramm
mg	Milligramm
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
μ -Modell	Keine genetischen Effekte, nur

Abkürzungsverzeichnis

	zufallsbedingte Umweltstreuung
NBTC	Niederländischer Border Terrier Club
nm	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
obB	ohne besonderen Befund
p	Signifikanz
%	Prozent
Rö	Röntgen
S.A.G.E.	Statistical Analysis for Genetic Epidemiology
SAS	Statistical Analysis System
SE	Standardfehler
Tab.	Tabelle
TSH	Schilddrüsen-stimulierendes Hormon
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
US	Ultraschall
usw.	und so weiter
σ	Varianz
VCE	Variation Component Estimation
VDH	Verband für das Deutsche Hundewesen
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel

1 EINLEITUNG

Die idiopathische Epilepsie (IE) stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Hund und Katze dar und ist definiert als ein Zustand chronisch rezidivierender Anfälle ohne das Vorliegen eines nachweisbaren morphologischen Substrates (JAGGY und HEYNOLD 1996). Dieses episodische Leiden wird durch wiederholte exzessive und hypersynchrone elektrische Einzelentladungen der Neurone des Großhirns verursacht (JAGGY und HEYNOLD 1996). Klinisch wird während eines Krampfanfalls die Beeinträchtigung des Bewusstseins, der motorischen, der sensorischen, der autonomen und/ oder der psychischen Funktionen beobachtet (WIESNER und RIBBECK 2000).

Die geschätzte Prävalenz der Epilepsie in der kaninen Gesamtpopulation variiert zwischen 0,5% und 5,7% (KOESTNER und REHFELD 1968; BIELFELT et al. 1971; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Bei Labrador Retrievern beträgt diese beispielsweise 3,1% (Berendt et al. 2002).

Verschiedene Studien belegen außerdem die Prädisposition männlicher Individuen (VAN DER VELDEN 1968; BIELFELT et al. 1971; EDMONDS et al. 1979; OLIVER 1980; FARNBACH 1984; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SRENK et al. 1994; PODELL et al. 1995; BERENDT und GRAM 1999; KATHMANN et al. 1999; BERENDT et al. 2002; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006).

Mit einer geschätzten Prävalenz von 1% bis 2 % spielt die IE auch bei Menschen eine große Rolle (STEINLEIN 1998). Eine genetische Grundlage wurde bei verschiedenen Arten von Krampfanfällen bereits nachgewiesen, ist jedoch sehr heterogen. Es wurden abnorme Gene, die Untereinheiten von Ionenkanälen kodieren, identifiziert (MULLEY et al. 2003). Bei Menschen wird die IE meist polygen vererbt. Die verantwortlichen Gene wurden zum größten Teil noch nicht identifiziert (SCHEFFER und BERKOVIC 2003; STEINLEIN 1998). Auch bei Hunden wird bei den meisten an IE erkrankten Tieren eine genetische Grundlage vermutet und wurde bei einer großen Anzahl von Rassen auch schon nachgewiesen. Dazu gehören unter anderem Beagle (BIEFELT et al. 1971), Britische Schäferhunde (FALCO et al. 1974), Golden Retriever (SRENK et al. 1994), Keeshunde (HALL und WALLACE 1996), Labrador Retriever (JAGGY et al. 1998), Berner Sennenhunde (KATHMANN et al. 1999), Vizslas (PATTERSON et al. 2003), English Springer Spaniels (PATTERSON et al. 2005), Irische Wolfshunde (CASAL et al. 2006) und Belgische Schäferhunde (FAMULA und OBERBAUER 1997; FAMULA und OBERBAUER 1998; FAMULA und OBERBAUER 2000; OBERBAUER et al. 2003). Die Art der Vererbung variiert zwischen den verschiedenen

Hunderassen. Bisher wurde unter anderem das Vorliegen einfach autosomal-rezessiver Erbgänge (HALL und WALLACE 1996) mit unvollständiger Penetranz und einem geschlechtsgebundenen Suppressor-Gen auf dem X-Chromosom (BIELFELT et al. 1971), autosomal-rezessiver, inkomplett-penetranter Erbgänge (FALCO et al. 1974; SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003; CASAL et al. 2006) mit einem Hauptgen und polygenen Effekten (OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003), Beeinflussung durch geschlechtsgebundene Gene (SRENK et al. 1994; KATHMANN et al. 1999; CASAL et al. 2006), polygenem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003) oder umweltbedingtem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003) vermutet.

In den letzten Jahren ist ein gehäuftes Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern beobachtet worden. Der Border Terrier wurde ursprünglich in Großbritannien gezüchtet und dort ausschließlich jagdlich geführt. Heute ist diese Hunderasse vermehrt auf Hundeausstellungen vertreten und bekommt zunehmend größere Popularität als Begleithund. Border Terrier sind eine in Deutschland selten auftretende Rasse (laut Auskunft der Zuchtwartin gibt es ca. 4000 Hunde). Da diese Rasse sehr beliebt ist, und Zuchttiere vermehrt eingesetzt werden, ist es von großer Bedeutung festzustellen, ob die beim Border Terrier auftretenden Krampfanfälle genetisch bedingt sind. Aufgrund der wachsenden Beliebtheit der Border Terrier erfolgte in den letzten Jahren die Gründung verschiedener Vereine, welche teilweise der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) angehören und sich unter anderem mit der Gesunderhaltung dieser Rasse auseinandersetzen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den klinischen Charakter der Krampfanfälle der Border Terrier zu bestimmen. Zusätzlich zur standardmäßigen Diagnostik von Anfallsgeschehen erfolgte die Auswertung eines metabolischen Screenings, um Besonderheiten bezüglich des Stoffwechsels dieser Hunderasse aufzuzeigen. Mit Hilfe von Vorfahreninformationen wurden Pedigrees erstellt sowie Inzuchtkoeffizient, Heritabilität und Erbgang bestimmt. Dabei wurde das Vorliegen von monogenen, polygenen und gemischt-monogen-polygenen Erbgängen sowie Umwelteinflüssen getestet. Weiterhin wurde beurteilt, ob das Alter des betroffenen Tieres, das Geschlecht und der Inzuchtkoeffizient einen Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung haben. Letztendlich ist es dann möglich, mit dem Beweis einer genetischen Prädisposition, der Bestimmung des Erbgangs sowie dem Nachweis einer eventuellen Genomanomalie, die Zucht der Border Terrier dahingehend zu regulieren, dass betroffene Tiere von der Zucht ausgeschlossen werden.

Es laufen gegenwärtig viele Studien, um Gene und Marker zu identifizieren, bis heute wurde jedoch noch kein Gen für die IE entschlüsselt. Die Identifikation eines genetischen Markers sowie der präzisen Mutation, welche die IE verursacht, würde die Entwicklung von diagnostischen Tests erlauben. Folglich könnten betroffene Tiere, Trägartiere und gesunde Tiere identifiziert werden, um das Auftreten von IE in der Population der entsprechenden Hunderasse zu reduzieren.

2 LITERATUR

2.1 Der Border Terrier

2.1.1 Rassegeschichte

Der Border Terrier ist eine bis heute unverfälscht und natürlich gebliebene Hunderasse, geprägt von ursprünglicher Vitalität. Er stellt eine der ältesten Terrierrassen Großbritanniens dar, dessen Wurzeln bis ins frühe 18. Jahrhundert zurück zu verfolgen sind. Zu jener Zeit wurde der Border Terrier bereits unter dem Namen Elterwater Terrier oder Coquetdale Terrier von Lord Lonsdale in Lowther gezüchtet (RUGGLES-SMYTHE 2002).

Die Bezeichnung Terrier leitet sich von dem lateinischen Wort für Erde „terra“ ab, wird aber auch für Furcht „terror“ in Betracht gezogen (HALLER 1994; PLUMMER 1995). PLUMMER recherchierte 1995, dass Terrier mündlichen Überlieferungen zufolge schon im sechsten Jahrhundert als beliebte Gabe germanischen Stammesfürsten dargebracht wurden. Sydenham Edwards beschrieb 1800 in seinem Buch „Cynographica Britannica“ fünf verschiedene Terrierrassen (HALLER 1994). Bis zum Beginn des 18. Jahrhunderts wurden Arbeitsterrier ohne auch nur geringste Ansprüche an Aussehen, Körperbau oder Haarfarbe zu stellen, allein zur Jagd von unterirdisch lebendem Raubwild sowie von Schädlingen, Nagern und Ungeziefer gezüchtet. Diese sollten aus den Bauten herausgetrieben oder direkt getötet werden (HALLER 1994; PLUMMER 1995; RUGGLES-SMYTHE 2002).

Großbritannien ist das Ursprungsland sämtlicher anerkannter Terrierrassen. In der Mitte des 19. Jahrhunderts wurden diese in zwei Gruppen eingeteilt: die hochläufigen, glatthaarigen Hunde Englands und die rauhaarigen, niederläufigen Tiere Schottlands (RUGGLES-SMYTHE 2002). Der Border Terrier wurde in der Grenzregion zwischen den Grafschaften des nördlichen Englands und jenen des südlichen Schottlands für die Fuchsjagd gezüchtet und ist daher zwischen diesen beiden Gruppen angesiedelt (RUGGLES-SMYTHE 2002; KRÄMER 2003). Seine Gliedmaßen sollten lang genug sein, um mit den Pferden Schritt halten zu können, sein Brustkorb schmal genug, um in die unterirdischen Fuchsbauten einzudringen, sein Fell wetterbeständig und wasserabweisend und sein Gebiss stark genug, um Füchse, Dachse und Otter töten zu können. Somit war der Border Terrier ein raubzeugscharfer Jagdbegleiter (KRÄMER 2003).

In der bereits erwähnten Grenzregion wurden ebenfalls der Bedlington Terrier und der Dandie Dinmont Terrier gezüchtet, welche als Verwandte des Border Terriers angesehen werden

(RUGGLES-SMYTHE 2002; KRÄMER 2003). Die ersten Border Terrier Züchter James Dodd, welcher der Haydon-Meute angehörte, und John Robson, welcher Master der Border Foxhounds war, legten Grundsteine der Rassegeschichte, indem sie nach der Gründung des Border Terrier Clubs im Jahre 1920 Rassekennzeichen erstellten, um Charakter, Extérieur sowie Aufgabenfeld zu definieren und damit zu erhalten. Im selben Jahr wurde die offizielle Anerkennung der Rasse beim English Kennel Club erreicht, welche zuvor im Jahre 1914 zunächst abgelehnt worden war. Um die Popularität der Rasse im Süden Englands zu steigern, wurde 1930 der Southern Border Terrier Club gegründet, im Norden entstand 1946 der Northern Border Terrier Club.

Mit Beginn des zweiten Weltkrieges sank die Aktivität bezüglich der Zucht sowie der Ausstellungen enorm, welche erst 1950 wieder verstärkt betrieben wurden. Neben der Zucht in Großbritannien wurde der Border Terrier hauptsächlich nach Skandinavien und Deutschland, in die Niederlande sowie in die Vereinigten Staaten von Amerika (USA) exportiert, findet sich aber auch in vielen anderen Ländern, wie beispielsweise in Kanada, Neuseeland und Südafrika. 1930 wurde der Border Terrier vom Amerikanischen Kennel Club anerkannt. In den Niederlanden wurde 1971 der Niederländische Border Terrier Club (NBTC) gegründet.

In der deutschen Geschichte fand der Border Terrier erstmals 1895 im „Zentralblatt für Jagd- und Hundeliebhaber“ Erwähnung. Da sich der Trend im frühen 20. Jahrhundert streng an der britischen Szene orientierte, war der Foxterrier die populärste Rasse dieser Zeit, während es der Border Terrier nicht schaffte, in die Zuchtbücher der Zuchtvereine zu gelangen. Als Pionierin der Rasse in Deutschland gilt Wiebke Steen, die den Border Terrier 1965 erstmals hierher brachte (RUGGLES-SMYTHE 2002). Heute wird er in Großbritannien nach wie vor jagdlich geführt, ist aber auch vermehrt auf Hundeausstellungen und bei Agility-Wettbewerben zu finden. Der Border Terrier ist ein zuverlässiger Begleithund und erfreut sich zunehmender Beliebtheit in Deutschland (RUGGLES-SMYTHE 2002; KRÄMER 2003).

2.1.2 Standardmerkmale des Border Terriers

Die definitive Anerkennung der Rasse erfolgte am 27. April 1998 durch die Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) für die Gruppe 3 (Terrier), Sektion 1, hochläufige Terrier ohne Arbeitsprüfung unter dem F.C.I.-Standard Nr.10 und dem Namen „Border Terrier“ (FCI-Standard Nr. 10/27.04.1998/D).

Der von der F.C.I. erarbeitete Standard stellt nicht nur ein einheitliches Aussehen sicher, sondern regelt ebenfalls die von jedem einzelnen Tier mitzubringende Persönlichkeit, Veranlagung und Intelligenz (RUGGLES-SMYTHE 2002). Die F.C.I. kennzeichnet das Erscheinungsbild eines Border Terriers folgendermaßen: Der Border Terrier soll in erster Linie ein Arbeitsterrier sein, der Unternehmungslust und jagdliches Engagement vereint und fähig ist, einem Pferd zu folgen. Der Kopf soll dem eines Otters gleichen, wobei ein schwarzer Nasenschwamm bevorzugt wird, die Ausbildung eines Scherengebisses erwünscht ist, und der Fang kurz und stark ausgeprägt sein soll. Obwohl die Rippen zum Schutz weit nach hinten reichen sollen, ist eine starke Wölbung unerwünscht, da ein Border Terrier mit beiden Händen hinter den Schultern zu umspannen sein muss. Neben einer dicken Haut sollte ein Hund dieser Rasse ebenfalls ein zweischichtiges Haarkleid mit hartem Deckhaar und dicht anliegender Unterwolle besitzen. Das Idealgewicht beträgt 5,9-7,1 kg für Rüden und 5,1-6,4 kg für Hündinnen, wobei keine Maße für eine ideale Widerristhöhe angegeben werden. Jede Abweichung von den genannten Punkten wird als Fehler angesehen, dessen Bewertung aus dem Verhältnis des Grades der Abweichung und dem damit verbundenen Einfluss auf die Arbeitstüchtigkeit des Hundes sowie dessen Gesundheit und Wohlbefinden hervorgehen sollte. Deutliche physische oder psychische Abnormalitäten aufweisende Tiere müssen disqualifiziert werden.

2.1.3 Organisation der Rassehundezucht in Deutschland bezogen auf den Border Terrier

In Deutschland gibt es zahlreiche Border Terrier Züchter, die unter verschiedenen Zwingernamen, wie beispielsweise „von der Border-Meute“, „Rainbow Warrior“ oder „The Piper´s Pride“ arbeiten. Während in England, in den USA und in den Niederlanden ein Border Terrier Club existiert, wurde ein solcher bisher in Deutschland nicht gegründet. Viele der Züchter sind dem Klub für Terrier, als eingetragenen Verein (KfT e. V.), angeschlossen und züchten damit nach den Vorschriften dieses Vereins bzw. nach denen der übergeordneten Organe.

Der KfT wurde 1894 in München gegründet und ist Mitglied im Verband für das Deutsche Hundewesen (VDH), welcher wiederum der F.C.I. angeschlossen ist. Der KfT als Rassezuchtverein bezweckt die Zucht der von ihm betreuten Terrierrassen und steckt seine Ziele dahingehend, Krankheiten zu bekämpfen sowie gute Anlagen und Eigenschaften der betreffenden Rasse zu bewahren und zu fördern. Er führt die Zuchtbücher und regelt die Zucht

durch Bestimmungen und Verordnungen. Die dem KfT angeschlossenen Züchter setzen hohe Maßstäbe an. So werden alle Würfe im Anschluss an die Geburt durch Zuchtwarte (Wurfabnahme) und im Alter von acht Wochen begutachtet und auf Wesen und Körperbau geprüft. Anschließend erfolgt eine Protokollierung als Voraussetzung für die Erstellung der Ahnentafeln. Heute betreut der KfT 29 verschiedene Terrierrassen und hat sich zu einem Rassehundezuchtverein mit ca. 10.500 Mitgliedern entwickelt.

Das dem KfT übergeordnete Organ und damit führende Interessenvertretung aller Hundehalter in Deutschland ist der VDH. Als Dachorganisation von bundesweit 167 Mitgliedsorganisationen repräsentiert der VDH mehr als 650.000 Mitglieder. 250 verschiedene Hunderassen werden in den Zuchtvereinen des VDH betreut und unter der strengsten Zuchtordnung der Welt gezüchtet. Im Hinblick auf den Border Terrier werden pro Jahr 250-300 Welpen beim VDH eingetragen. Die 167 Mitgliedsvereine setzen sich aus 16 VDH-Landesverbänden, 147 Rassezuchtverbänden, dem Deutschen Hundesportverband (dhv), dem Jagdgebrauchshundeverband (JGHV), der für das Prüfungswesen der Jagdhunde zuständig ist, und zwei Windhund-Rennvereinen zusammen.

Als Weltorganisation der Kynologie ist die 1911 von Deutschland, Österreich, Belgien, Frankreich und den Niederlanden gegründete F.C.I. dem VDH übergeordnet. Diese umfasst zur Zeit 80 Mitglieds- und Partnerländer und hat zur Aufgabe, die Kynologie und die Rassehundezucht in sämtlichen Belangen zu unterstützen und zu schützen. Anerkannt werden derzeit 337 Rassen, wobei jede das Eigentum eines bestimmten Landes ist, das als Ursprungsland der betreffenden Rasse gilt. Einige wichtige Aufgaben der F.C.I. sind die computermäßige Erfassung der Ergebnisse von Hundeausstellungen sowie Arbeitsprüfungen, der internationale Zuchtnamenschutz und die Erstellung von Rassestandards, wie bereits zuvor für den Border Terrier beschrieben wurde.

2.2 Epilepsie

2.2.1 Definition

Epilepsie stellt eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen bei Hund und Katze dar (KNOWLES 1998) und ist definiert als ein Zustand chronisch rezidivierender Anfälle. Ohne das Vorliegen eines nachweisbaren morphologischen Substrates spricht man von idiopathischer Epilepsie (IE) (JAGGY und HEYNOLD 1996; KNOWLES 1998). Ein epileptischer Anfall ist geprägt durch eine unwillkürliche, stereotype und selbstlimitierende

Alteration (KNOWLES 1998). Dieses episodische Leiden wird durch wiederholte exzessive, paroxysmale und hypersynchrone elektrische Einzelentladungen der Neurone des Großhirns verursacht (JAGGY und HEYNOLD 1996; PODELL 1996; KNOWLES 1998). Klinisch manifestieren sich Krampfanfälle durch eine plötzlich auftretende Beeinträchtigung des Bewusstseins, der motorischen, der sensorischen, der autonomen und/ oder der psychischen Funktionen (PODELL 1996; WIESNER und RIBBECK 2000). Krampfanfälle sind ein Anzeichen zerebraler Dysfunktion.

2.2.2 Epidemiologie

Es wird geschätzt, dass 1-2% bzw. 7-8% aller Menschen mindestens einen epileptischen Anfall während ihres Lebens erfahren, und dass 0,5-1% der Population der USA an Epilepsie leiden (GILROY und HOLLIDAY 1982; HAUSER und HESDORFFER 1990). Die Prävalenz der Epilepsie in der kaninen Gesamtpopulation variiert schätzungsweise von 0,5-5,7% (KOESTNER und REHFELD 1968; HOLLIDAY et al. 1971; BIELFELT et al. 1971; BUNCH 1983; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994), die der Katzen wird mit ca. 5% angegeben (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Verglichen mit anderen domestizierten Spezies, ist damit die Inzidenz der Epilepsie bei Hunden am höchsten. BERENDT et al. bestimmten 2002 die Prävalenz von Epilepsie bei Labrador Retrievern mit Hilfe von dänischen Stammbäumen, welche 3,1% beträgt.

Verschiedene Studien belegen außerdem die Prädisposition männlicher Individuen (BIELFELT et al. 1971; BERENDT et al. 2002; VAN DER VELDEN 1968; FARNBACH 1984; PODELL et al. 1995; BERENDT und GRAM 1999). Der Anteil an Hunden mit idiopathischer Epilepsie liegt zwischen 44% (PODELL et al. 1995) und 53% (BERNARDINI und JAGGY 1995) aller Hunde mit Krampfanfällen. Eine retrospektive dänische Studie über 63 Hunde gibt das Auftreten von idiopathischer, symptomatischer, kryptogener und unklassifizierter Epilepsie mit 25%, 16%, 45% und 14% an (BERENDT und GRAM 1999).

Es ist bekannt, dass Umweltfaktoren Anfälle provozieren können. Blitzlicht, laute Geräusche, Stress, Emotionen, usw. sind bekannte Trigger von Krampfanfällen bei gefährdeten Tieren. Es besteht jedoch kein Zusammenhang zwischen der Tages- und Jahreszeit, dem Wochentag oder der Mondphase und der Anfallsfrequenz (HEYNOLD et al. 1995; FARNBACH 1984; PODELL et al. 1995). Charaktereigenschaften, Haltungs- und Fütterungsweise, Wetterlagen, sexueller Zyklus und Trächtigkeit haben keinen Einfluss auf Anfallsbeginn, Anfallsfrequenz und Anfallsdauer. Durch plötzliches Herausreißen aus dem Schlaf, wildes Spielen oder

Auseinandersetzungen können jedoch Anfälle provoziert werden, weshalb vermutet wird, dass Stresssituationen potentiell krampfauslösende Momente für Hunde gefährdeter Rassen darstellen (JAGGY und HEYNOLD 1996).

2.2.3 Klassifikation der Epilepsie und der epileptischen Anfälle

Die Nomenklatur der Epilepsie in der Veterinärmedizin hat sehr viele Aspekte aus der Humanmedizin übernommen, es ist jedoch bis zum heutigen Tage nicht gelungen, eine standardisierte Terminologie zu erreichen. Die Klassifikation der Epilepsie und der epileptischen Anfälle bei Menschen, basierend auf der Lokalisation des epileptischen Fokus, dem Grad der Beeinträchtigung des Bewusstseins und den unphysiologischen Anzeichen im EEG, wurde von der „Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy“ (ILAE) erarbeitet (ILAE 1981; ILAE 1989). Die Anpassung der veterinärmedizinischen Terminologie an die humanmedizinische Klassifikation gestaltet sich schwierig, da viele Unterschiede zwischen Menschen und Hunden existieren. Das kanine und das menschliche Gehirn haben sehr verschiedene Verknüpfungsbahnen und damit unterschiedliche Funktionsweisen. Außerdem ist Inzucht in der Hundepopulation weitaus häufiger verbreitet. Zusätzlich sind Hunde bestimmten Einflussfaktoren deutlich seltener ausgesetzt als Menschen (PODELL 1999). Es gibt jedoch auch bedeutende Gemeinsamkeiten zwischen diesen beiden Spezies. Bei beiden treten sowohl partielle als auch generalisierte Anfälle auf, eine genetische Basis als Ursache der IE wird bei Hunden sowie bei Menschen vermutet, und beide reagieren auf eine Therapie mit Antiepileptika in Abhängigkeit vom Anfallstyp (PODELL 1999).

In der Veterinärmedizin erfolgt die Klassifikation der Krampfanfälle nach der Ätiologie und nach dem Ursprung elektroenzephalografischer Aktivität (PODELL 1999).

Klassifikation der Epilepsie nach der Ätiologie

Die Epilepsie wird grundlegend in drei Kategorien eingeteilt: die idiopathische, die symptomatische und die kryptogene Epilepsie (PODELL 1999).

Bei der idiopathischen (primären) Epilepsie sind keine zugrundeliegenden Ursachen, weder klinische, noch morphologische Läsionen, welche die Anfälle erklären würden, erkennbar (GESTAUT 1969; WYLLIE und LUDERS 1994; PODELL 1996; PODELL 1999). Die Diagnose ist demnach eine sogenannte „Ausschlussdiagnose“ (CENTER 1986; OLIVER und LORENZ 1993; JAGGY und STEFFENS 1995).

Die Epilepsie symptomatischer Art wird entweder durch eine Läsion des Gehirns (sekundär intrazerebral) oder durch eine Stoffwechselerkrankung (sekundär extrazerebral) verursacht (JAGGY und HEYNOLD 1996).

Der Begriff der kryptogenen Epilepsie beschreibt das Auftreten von Krampfanfällen, als deren Grundlage eine symptomatische Ursache vermutet wird, jedoch mit speziellen Untersuchungsmethoden nicht nachgewiesen werden kann (PODELL 1999). Die am häufigsten klassifizierte Ätiologie in einer Veröffentlichung von BERENDT und GRAM war kryptogen (45%), gefolgt von idiopathisch (25%), symptomatisch (16%) und unklassifiziert (14%) (BERENDT und GRAM 1999). In einer anderen Studie waren 47% der Tiere an symptomatischer Epilepsie erkrankt, 53% litten an idiopathischen Krampfanfällen (BERNARDINI und JAGGY 1995).

PODELL hält es für dringend wichtig zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen zu unterscheiden, da eine inkorrekte Diagnose zu einer fehlerhaften Therapie führen kann (PODELL 1996). Nicht-epileptische Krampfanfälle werden hauptsächlich in psychologische und organische Anfälle differenziert, wobei bei Tieren nur letztere eine Rolle spielen (MORREL 1993). Organische nicht-epileptische Anfälle können neurogener und nicht-neurogener Ursache sein. Neurogene Auslöser sind akute vestibuläre Erkrankungen, Narkolepsie und myasthenische Krisen. Ursachen für nicht-neurogene, nicht-epileptische Anfälle sind unter anderem Synkopen, metabolische Erkrankungen, wie Hypoglykämie oder Hypoadrenokortizismus, und Intoxikationen (PODELL 1996).

Klassifikation der epileptischen Anfälle nach dem Ursprung elektroenzephalografischer Aktivität

Die klinische Manifestation der Krampfanfälle reflektiert das Gehirnareal, von dem die elektrischen Entladungen ausgehen. Epileptische Anfälle können in Form von motorischen oder sensorischen Anzeichen, psychischen Erscheinungen oder autonomen Störungen auftreten (ILAE 1981). Gemäß der ILAE erfolgt die Klassifikation der epileptischen Anfälle nach dem klinischen Erscheinungsbild in drei Hauptgruppen. Es werden partielle (fokale), generalisierte und nicht-klassifizierbare Krampfanfälle unterschieden, welche jeweils symptomatischen oder idiopathischen Ursprungs sein können (ILAE 1989). Fokale Anfälle werden nochmals untergliedert in einfach und komplex fokal und können in eine sekundäre Generalisation übergehen.

Primär generalisierte Anfälle setzen die Beteiligung beider Großhemisphären voraus, wodurch es zum Auftreten von bilateralen Symptomen kommt (PODELL 1996; KNOWLES 1998).

Das Elektroenzephalogramm (EEG) spiegelt den plötzlichen und simultanen Verlust der normalen elektrischen Aktivität des Gehirns wider, welche durch hypersynchrone neuronale Entladungen ersetzt wird. Laut PODELL treten Krampfanfälle tonischer, tonisch-klonischer, myoklonischer und atonischer Natur, mit oder ohne Bewusstseinsverlust, auf (PODELL 1996). Es kann spontaner Kot- und Urinabsatz und eine vermehrte Speichelproduktion erfolgen (WIESNER und RIBBECK 2000). Nach alten Kriterien bezeichnete man konvulsive Anfälle als Grand-mal und nicht-konvulsive Krampfanfälle als Petit-mal (PODELL 1996, PODELL 1999). Nicht-konvulsive Anfälle treten am häufigsten als sogenannte Absenzen in Erscheinung, wobei das Bewusstsein für eine kurze Zeitspanne getrübt ist. Von diesem Anfallstyp wird bei Tieren nur sehr selten berichtet (PODELL 1996).

Fokale Krampfanfälle haben ihren Ursprung in einer spezifischen Region des zerebralen Kortex, dem epileptischen Fokus, wobei die klinischen Symptome die Funktion des betroffenen Areals widerspiegeln (KNOWLES 1998; PODELL 1999). Es handelt sich um paroxysmale Neuronenentladungen in einem speziellen Teil des Gehirns (WIESNER und RIBBECK 2000). Laut PODELL ist die partielle Natur eines Anfalls mit einer höheren Inzidenz von fokalen intrakraniellen pathologischen Veränderungen assoziiert (PODELL 1996). Ein partieller Anfall wird als einfach bezeichnet, wenn das Bewusstsein ungestört ist. Tritt eine Bewusstseinsstörung auf, spricht man von einem komplex partiellen Anfall (PODELL 1996; PODELL 1999). Bei einfach partiellen Anfällen treten gewöhnlich asymmetrische, motorische oder sensorische Symptome auf (PODELL 1996). Weiterhin sind autonome Ausfälle sowie Veränderungen des Verhaltens durch Beeinträchtigung des limbischen Systems möglich. Lokale motorische Aktivität kann beispielsweise in Form von plötzlichem Verdrehen des Kopfes oder des Rumpfes, Kaukrämpfen sowie tonischen oder klonischen Krämpfen einer Gliedmaße auftreten (WIESNER und RIBBECK 2000). Autonome Anzeichen treten durch Pupillendilatation, Speicheln oder Erbrechen in Erscheinung. Verhaltensbeeinträchtigungen sind unter anderem anhand von Kreislaufen, unmotiviertem Bellen oder Fliegenschnappen erkennbar (WIESNER und RIBBECK 2000). Komplex partielle Anfälle äußern sich häufig durch bizarre Verhaltensweisen, wie Fliegenschnappen oder Aggressivität (PODELL 1996).

Im Rahmen eines fokalen Anfalls können nach sehr kurzer Zeit Projektionen des primären Fokus in subkortikale Strukturen erfolgen, wodurch weitere Regionen des Gehirns oder sogar das komplette Gehirn miteinbezogen werden. Es folgen Bewusstlosigkeit und generalisierte Konvulsionen, fokale Krampfanfälle mit sekundärer Generalisation (HOLLIDAY 1980; HEYNOLD et al. 1995; PODELL et al. 1995; KNOWLES 1998; BERENDT und GRAM

1999; BERENDT et al. 2002). 1999 zeigten BERENDT und GRAM in einer 63 Hunde umfassenden Studie, dass bei der Mehrheit der Hunde (65%) partielle, meist einfach partielle, Anfälle auftreten, welche in 85% der Fälle in eine sekundäre Generalisation übergehen (BERENDT und GRAM 1999). In einer anderen Veröffentlichung werden generalisierte Anfälle als häufigster Anfallstyp beschrieben (OLIVER 1980).

Die Stadien eines epileptischen Anfalls

Die unterschiedlich lang andauernde Phase vor einem epileptischen Anfall wird Prodromalstadium genannt. Dieses zeichnet sich bei Hunden zumeist durch Ruhelosigkeit aus. Ein Prodromalstadium wird laut Berendt in der kaninen Population zu ca. 11% beobachtet, und dauert von 30 Minuten bis zu 24 Stunden (BERENDT und GRAM 1999). Andere Studien beschreiben das Auftreten eines sehr kurzen Prodromalstadiums bei fast allen Hunden (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994).

Die sogenannte Aura ist als Signal zu verstehen, welches den in Kürze auftretenden Anfall ankündigt und dauert nur Sekunden bis Minuten. Die Tiere erkennen ihre Besitzer nicht wieder, zeigen Unruhe, Angst (WIESNER und RIBBECK 2000) und andere Verhaltensabnormalitäten. In einigen Studien wurde festgestellt, dass eine Aura nur gelegentlich bei bestimmten Rassen zu beobachten ist (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; HEYNOLD et al. 1995). Das konstante Auftreten einer Aura als kurz andauernder, fokaler Anfallsbeginn wurde jedoch bei Labrador Retrievern nachgewiesen (JAGGY und HEYNOLD 1996). Zusätzlich wird in einer weiteren Publikation das Auftreten einer typischen präiktalen Periode bei fast allen Hunden beschrieben, welche einige Minuten bis zu einer Stunde andauern kann (JAGGY und BERNARDINI 1998). PODELL berichtet in seiner Veröffentlichung 1996 nicht von einem Prodromalstadium und beschreibt die Aura als initiale Manifestation, welche Minuten bis Stunden andauern kann und mit stereotypem, sensorischem oder motorischem Verhalten, autonomen oder psychischen Störungen einhergehen kann (PODELL 1996).

Der Sekunden bis Minuten andauernde Iktus stellt den eigentlichen Krampfanfall partieller oder generalisierter Natur dar. Dieser manifestiert sich in unterschiedlicher Ausprägung in Form von unkontrollierten Bewegungen, verändertem Muskeltonus, autonomen und/ oder sensorischen Störungen sowie Verhaltensabnormalitäten (PODELL 1996).

Schwere oder lange Anfallsgeschehen führen zur Entwicklung wahrnehmbarer neurologischer Defizite. Diese postiktale Phase kann neben ungewöhnlichen Verhaltensweisen (Aggressivität, Desorientierung) durch unkontrollierte Harnblasenaktivität, gesteigerten oder

reduzierten Durst und Appetit, neurologische Defizite (z.B. Kreislaufen, Parese, Blindheit) sowie sensorische und motorische Störungen geprägt sein (PODELL 1996). Postiktale Symptome sind gewöhnlich mild (BARKER 1973; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Der Zeitrahmen, in dem postiktale Symptome auftreten können, wird mit Minuten bis hin zu Tagen und sogar Wochen angegeben (PODELL 1996). Dieser Zustand wird in der Humanmedizin auch „Todd’s Paralyse“ genannt. Sämtliche neurologischen Defizite dieser Art sind reversibel (PODELL 1996).

Treten zwei oder mehrere Anfälle innerhalb von 24 Stunden auf, zwischen welchen der Hund das Bewusstsein wieder erlangt, spricht man von Clustern, die nicht mit einem Status epilepticus verwechselt werden dürfen.

Der Status epilepticus, welcher durch ein Anfallsgeschehen, dass länger als fünf Minuten andauert, charakterisiert ist, stellt eine lebensbedrohliche Situation und somit einen hochgradig akuten Notfall dar, welcher sofortiges Handeln erfordert (BATEMAN und PARENT 1999; SAITO et al. 2001).

2.2.4 Epileptogenese

Die Pathogenese der Epilepsie ist multifaktoriell. Genetisch determinierte Faktoren, welche die Reizschwelle des Gehirns herabsetzen und somit als Trigger funktionieren, spielen dabei eine große Rolle (JOBE et al. 1993). Laut Literatur ist jedes Tier durch Kombination gewisser Umstände ein potentieller Epileptiker, wodurch das tatsächliche Auftreten eines Anfalls aus einer komplexen Interaktion zahlreicher Faktoren resultiert (KNOWLES 1998). Bei diesen Individuen führen Störungen der neuronalen Aktivität, intrinsische neurochemische Transmission und Umweltfaktoren zum Auftreten von Anfällen, welche in einem gesunden Gehirn nicht ausgelöst werden.

Eine Imbalance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission spielt eine grundlegende Rolle in der Epileptogenese (FENNER und HASS 1989). Ein Anfall entsteht dann, wenn die Balance auf die Seite der exzessiven Exzitation übergeht. Hauptsächliches Augenmerk wurde bisher auf Glutamat, den bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter des Gehirns, und seinen Rezeptorkomplex, den N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor gelegt (LIPTON und ROSENBERG 1994). Im erwachsenen ZNS ist die Balance zwischen Inhibition und Exzitation ein sehr fein abgestimmter Prozess, wobei exzessive Exzitation oder Verlust der Inhibition zur Depolarisation von Neuronen ohne die Regulation durch physiologische Feedbackmechanismen führt (MCNAMARA 1992). Die synchrone

Depolarisation einer kritischen Anzahl von Gehirnarealen führt zur Entstehung eines Anfalls. Als Antwort auf diesen plötzlichen Reiz werden lokal inhibitorische Zonen gebildet, welche den epileptischen Fokus umgeben und versuchen, ein weiteres Ausbreiten der epileptogenen Aktivität zu verhindern. Der bedeutendste Neurotransmitter inhibitorischer Natur ist die Gammaaminobuttersäure (GABA).

Initial besteht nur ein einziger Fokus oder eine begrenzte Anzahl epileptischer Foki. Durch rekurrende Anfälle wird die Anzahl der Zellen erhöht, welche über eine hohe spontane Aktivität verfügen („Pacemaker cells“), wodurch der epileptische Fokus vergrößert wird (WYLER et al. 1978). YAMASAKI et al. wiesen bereits 1991 nach, dass eine große Anzahl an „Pacemaker cells“ mit einer hohen Anfallsfrequenz korreliert ist (YAMASAKI et al. 1991). Eine weitere Möglichkeit, den epileptogenen Fokus zu vergrößern, besteht in der Entwicklung eines gespiegelten Fokus von aktiven, exzessiv exzitatorischen Neuronen in einer homologen Region der gegenüberliegenden Hemisphäre (GILMORE et al. 1994).

Die Störung im Gehirn beginnt auf subzellulärer Ebene, breitet sich auf die Zellen aus und führt durch simultan auftretende Mechanismen, wie Hypoxie, Ischämie, Zytotoxizität und Ödembildung zum Untergang von Neuronen (KOESTNER 1989). Durch schwere Anfallsgeschehen, Cluster und Status epilepticus können Läsionen, wie Nekrose, Atrophie und Gliose hervorgerufen werden. Diese sind bei Katzen, seltener bei Hunden, hauptsächlich bilateral symmetrisch in der Region des Hippocampus lokalisiert (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994).

2.2.5 Klinische Aspekte der idiopathischen Epilepsie

Die IE ist durch das Auftreten von rezidivierenden Anfällen ohne Nachweisbarkeit eines makro- oder mikromorphologischen Defektes charakterisiert (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Die Erkrankung weist bei einigen Spezies, wie Mensch und Hund, die eine niedrigere Reizschwelle haben, eine höhere Prävalenz auf, welche bei Hunden mit 0,5-5,7% angegeben wird (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Etwa 44% (PODELL 1995) bis 53% (BERNARDINI und JAGGY 1995) aller Krampfanfälle bei Hunden sind idiopathischer Natur. Neben der symptomatischen Epilepsie, welche in jedem Alter auftreten kann, wird das Alter bei Auftritt des ersten idiopathischen Anfalls meist mit ein bzw. zwei bis fünf Jahren angegeben (CROFT 1971; CUNNINGHAM 1971; DE LAHUNTA 1983; PODELL et al. 1995). In anderen Studien wurde gezeigt, dass lediglich eine Hälfte in diesem Altersabschnitt erkrankt. Die andere Hälfte der Hunde zeigt eine weite Streuung des Alters bei Auftritt des ersten Anfalls

von drei Monaten bis hin zu zehn Jahren (SRENK et al. 1994; BERNARDINI und JAGGY 1995; HEYNOLD et al. 1995). Durch Inzucht und Anpaarung von erkrankten Elterntieren tritt der erste Anfall bereits in jüngerem Alter in Erscheinung. PODELL et al. beschreiben 1995, dass die IE hauptsächlich bei Hunden großer Rassen (>15 kg) auftritt.

Während einige Studien an IE erkrankte männliche Tiere als überrepräsentiert ansehen (VAN DER VELDEN 1968; BIELFELT et al. 1971; EDMONDS et al. 1979; OLIVER 1980; FARNBACH 1984; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SRENK et al. 1994; PODELL et al. 1995; BERENDT und GRAM 1999; KATHMANN et al. 1999; BERENDT et al. 2002; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006), konnte diese Tatsache in einer anderen Veröffentlichung nicht belegt werden (BERNARDINI und JAGGY 1995; JAGGY et al. 1998; OBERBAUER et al. 2003).

Die Anfallscharakteristik wurde lange Zeit als pathognomonisch für die IE betrachtet (DELAHUNTA 1983; BRAUND 1986; CHRISMAN 1991). Als Charakteristikum für die primäre Epilepsie beschreiben einige Studien zu 80-90% das Auftreten von bilateral symmetrischen, konvulsiven, generalisierten Anfällen mit Bewusstseinsverlust, welche zwei bis drei Minuten andauern (SCHWARTZ-PORSCHKE 1984; CENTER 1986; KAY 1989; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; BERENDT und GRAM 1999). Die Krampfanfälle treten hauptsächlich während oder direkt im Anschluss an eine Ruheperiode auf (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Ein Prodromalstadium wird dabei nur sehr selten beobachtet. Die postiktale Phase wird als mild und kurz beschrieben (JAGGY und HEYNOLD 1996). Zwischen den Krampfanfällen erscheinen die Tiere klinisch und neurologisch unauffällig. Die symptomatische Epilepsie ist laut einigen Studien durch partielle Anfälle bzw. durch einen fokalen Anfallsbeginn charakterisiert (SCHWARTZ-PORSCHKE 1984; COLTER 1989; LECOUTEUR und CHILD 1989; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; BERENDT und GRAM 1999). Andere Studien zeigten, dass die IE in Form sämtlicher Anfallstypen in Erscheinung treten kann. Obwohl hauptsächlich generalisierte Anfälle zu verzeichnen sind, handelt es sich doch bei einem Drittel der Krampfanfälle um generalisierte Anfälle mit erhaltenem Bewusstsein oder um partielle Anfälle (BERNARDINI und JAGGY 1995; HEYNOLD et al. 1995; FAISSLER et al. 1996; VIITMAA et al. 2006). Tiere, die an symptomatischer oder kryptogener Epilepsie leiden, können zwischen den Anfällen neurologische Ausfallserscheinungen aufweisen. Durch rassespezifische Untersuchungen wurde erkannt, dass auch innerhalb einer Hunderasse verschiedene Anfallstypen auftreten können, es sich jedoch im Allgemeinen um ein einheitliches Anfallsmuster handelt (SRENK et al. 1994; BERNARDINI und JAGGY 1995).

Die IE ist bei sämtlichen rein- sowie gemischtrassigen Hunden zu verzeichnen. Bestimmte Hunderassen weisen eine hohe Prävalenz auf, was zu der Schlussfolgerung führte, dass diese Form der Epilepsie hauptsächlich genetisch bedingt ist (OLIVER 1978; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; PODELL 1999).

2.2.6 Differentialdiagnosen

Bei Hunden mit Krampfanfällen muss unterschieden werden, ob eine idiopathische oder eine symptomatische Epilepsie vorliegt. Die symptomatische Epilepsie wird durch Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) hervorgerufen. Dabei sollten intrakranielle von extrakraniellen Störungen unterschieden werden. Als intrakranielle Ursachen von Krampfanfällen müssen zunächst vaskuläre Insulte (Blutung, Ödem, Infarkt) und entzündliche bzw. infektiöse Erkrankungen des Gehirns in Betracht gezogen werden. Ursachen von Entzündungen können Virusinfektionen (z.B. Staupe), Protozoenerkrankungen (z.B. Neosporose) oder Wurmlarvenbefall (z.B. von Askariden) sein. Zusätzlich sollten bakterielle Infektionen, Pilzbefall und immunvermittelte Erkrankungen bedacht werden (PODELL 1996). Weiterhin ist neben vorausgegangen Traumata an das Vorliegen angeborener Missbildungen (z.B. Hydrozephalus) zu denken (PODELL 1996). Als extrakranielle Ursachen von Krampfanfällen sind viele systemische Erkrankungen metabolischer, endokriner oder toxischer Ursache in Betracht zu ziehen. Daher sollte das Augenmerk auf das eventuelle Vorliegen einer Anämie, von Leber- (portosystemischer Shunt) oder Nierenfunktionsstörungen, einer Hypo- oder Hyperthyreose, einer Hypoglykämie, beispielsweise durch ein Insulinom hervorgerufen, von Elektrolytimbalancen oder einer Intoxikation (z.B. durch Insektizide, Herbizide) gerichtet werden. Speicherkrankheiten und Neoplasien sind weitere Auslöser von Krampfanfällen (CUNNINGHAM 1971; KAISER et al. 1991; THOMAS et al. 1995; SUMMERS et al. 1995; QUESNEL et al. 1997; BAGLEY und GAVIN 1998; KIPAR et al. 2001; BARNES et al. 2003; GREDAL et al. 2003; ROSSMEISL et al. 2003).

PODELL ordnet in seiner Veröffentlichung von 1996 bestimmten Altersgruppen spezifische Differentialdiagnosen zu. Dabei sollte bei Tieren, die jünger als ein Jahr sind, besonders an Anomalien und entzündliche Erkrankungen gedacht werden (OLIVER 1980). Häufige Erkrankungen dieser Art sind der Hydrozephalus und die kanine Staupeenzephalitis. Ein angeborener Hydrozephalus ist unter anderem für Malteser, Chihuahuas, Yorkshire Terrier und brachycephale Rassen typisch (SELBY et al. 1979; BECKER und SELBY 1980). Im

Alter von ein bis fünf Jahren ist besonders, speziell bei bestimmten Hunderassen, die primäre bzw. idiopathische Epilepsie in Betracht zu ziehen (PALMER 1972; FARNBACH 1984; PODELL et al. 1995). Eine weitere Möglichkeit ist das Bestehen einer angeborenen Gehirnanomalie, welche progressiver Natur ist und sich erst im fortgeschrittenen Alter manifestiert (PODELL et al. 1995). Werden Hunde mit einem Anfallsgeschehen vorgestellt, die älter als fünf Jahre sind, sollten besonders metabolische, vaskuläre (JOSEPH et al. 1988) und neoplastische (primär oder metastatisch) Erkrankungen bedacht werden (PODELL 1996). Differentialdiagnostisch sind kardiovaskuläre oder respiratorische Erkrankungen abzugrenzen. Synkopen sind episodisch auftretende Phasen der Bewusstlosigkeit, bedingt durch verminderten Blutfluss im Gehirn (vasovagale, kardiale und tussive Synkopen). Ein vorübergehender kompletter Stillstand der zerebralen Perfusion provoziert anfallsartige Zustände (WIESNER und RIBBECK 2000).

2.2.7 Diagnostik

Die Diagnose der IE bei Hunden und Katzen ist eine klinische Diagnose, basierend auf Beobachtungen des Tierbesitzers, der Auswertung eventuell vorliegender Videodokumentationen und/ oder Anfallskalender sowie der diagnostischen Aufarbeitung (PARENT 1988; LECOUTEUR und CHILD 1989; SHELL 1993; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; HEYNOLD et al. 1995; JAGGY und BERNADINI 1998; BERENDT und GRAM 1999). Zunächst wird nach Aussage des Besitzers oder auch mit Hilfe von Videoaufnahmen der Anfallstyp bestimmt. Dabei kann sich die Beurteilung eines Bewusstseinsverlustes schwierig gestalten, da generalisierte Krampfanfälle und partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation zeitweise verwechselt werden (PODELL 1999). Zusätzlich werden dem Alter bei Auftritt des ersten Anfalls und der Anfallsfrequenz eine besondere Bedeutung zugemessen. Anamnestisch sind Stammbaumdaten, der aktuelle Impfstatus, ein eventueller Auslandsaufenthalt, Traumata sowie vorausgegangene Infektionen oder Intoxikationen und eine derzeitige medikamentelle Therapie von Bedeutung (PODELL 1996; KNOWLES 1998). Die Mehrheit der Hunde wird vorgestellt, nachdem sie mehr als einen Anfall erfahren haben (PODELL et al. 1995). An die klinische Allgemeinuntersuchung sowie die Erhebung des neurologischen Status sollte sich die Labordiagnostik in Form der Erstellung eines Blutbildes, der Bestimmung der blutchemischen Parameter und einer Urinanalyse anschließen, um das Vorliegen metabolischer Erkrankungen auszuschließen (PODELL et al. 1995; KNOWLES 1998). KNOWLES schlägt in einer Veröffentlichung von 1998 vor, außerdem eine

funduskopische Evaluierung vorzunehmen, um systemische Infektionen durch das Vorliegen eines Ödems des Nervus opticus oder einer retinalen Blutung zu diagnostizieren. Sind bei der neurologischen Untersuchung Abweichungen von der Norm erkennbar, welche möglicherweise postiktalen Veränderungen entsprechen, sollte 24-48 Stunden später erneut ein neurologischer Status erhoben werden (KNOWLES 1998).

Weitere diagnostische Tests sollten mindestens bei sämtlichen Tieren unternommen werden, welche jünger als ein Jahr und älter als sieben Jahre sind, da hier eine höhere Wahrscheinlichkeit des Bestehens einer symptomatischen Epilepsie besteht (PODELL et al. 1995). Es sind Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen anzufertigen, um besonders die Herzsilhouette und zugehörige Gefäße sowie die abdominalen Organe im Hinblick auf Neoplasien bzw. Metastasen zu begutachten. Bei Bedarf schließt sich die Elektrokardiografie und eine ultrasonografische Untersuchung des Herzens und/ oder des Abdomens an.

Zum Ausschluss entzündlicher Erkrankungen des Gehirns bzw. der Hirnhäute, ist eine subokzipitale Punktion zur Entnahme der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (Liquor cerebrospinalis) und deren Untersuchung vorzunehmen (QUESNEL et al. 1997; BUSH et al. 2002). Bei Menschen mit IE wird eine milde Pleozytose, welche mit einem vorhergegangenen Anfallsgeschehen assoziiert ist, beschrieben, die ebenfalls bei Hunden diagnostiziert werden kann (ENGEL 1989).

Zur weiteren diagnostischen Abklärung können mittels EEG die Hirnströme gemessen werden. Bevor es bildgebende Verfahren, wie die Computertomografie (CT) und die Magnetresonanztomografie (MRT), gab, hatte das EEG den höchsten diagnostischen Wert zur Erfassung von Funktionsstörungen des Gehirns (KNECHT et al. 1984). In der Humanmedizin ist das EEG der diagnostisch wertvollste Schritt, besonders, um partielle von generalisierten Anfällen zu differenzieren (ENGEL 1989; ADAMS et al. 1997). Es existieren Studien, welche das interiktale Vorliegen von charakteristischen, paroxysmalen EEG-Ableitungen bei symptomatischer sowie idiopathischer Epilepsie bewiesen haben (BERNARDINI und JAGGY 1995; JAGGY und HEYNOLD 1996; JAGGY und BERNARDINI 1998). Die EEG-Abnormalitäten der symptomatischen Epilepsie sind deutlich von denen der IE abzugrenzen, wodurch EEG-Aufzeichnungen einen großen diagnostischen Wert erlangen (JAGGY und HEYNOLD 1996). Während ein physiologisches EEG die Diagnose der Epilepsie nicht ausschließt, muss auch die Aufzeichnung von pathologischen Hirnströmen nicht zwangsweise für das Vorliegen einer Epilepsie sprechen. Ein EEG ist dennoch hilfreich, um möglicherweise zwischen partiellen und generalisierten Anfällen zu unterscheiden und den epileptischen Fokus zu identifizieren (HOLLIDAY et al. 1970; HOLLIDAY und WILLIAMS

1998; JAGGY und BERNARDINI 1998; MORITA et al. 2002; PELLEGRINO und SICA 2004). Ein intrakranielles EEG erwies sich 2002 in einer Studie von HASEGAWA et al. als nützlich, um den epileptischen Fokus bei Shetland Sheepdogs zu evaluieren. Bei dieser Hunderasse liegt eine familiäre Epilepsie mit epileptischem Fokus im Frontallappen vor (MORITA et al. 2002).

Zusätzlich ist die Anfertigung einer computertomografischen oder einer magnetresonanztomografischen Untersuchung des Gehirns angezeigt, um intrakranielle Läsionen auszuschließen oder zu diagnostizieren (BAGLEY und GAVIN 1998; MELLEMA et al. 1999; BUSH et al. 2002). Diese bildgebende Diagnostik sollte bei jedem Tier mit persistierenden, interiktalen, neurologischen Defiziten unternommen werden (PODELL 1996).

Die Diagnosestellung der idiopathischen Epilepsie beruht auf einem Ausschlussverfahren (JAGGY und HEYNOLD 1996).

2.2.8 Therapie

Obwohl für gewöhnlich behauptet wird, dass eine frühzeitige Behandlung die Erfolgsrate signifikant erhöht, zeigen humanmedizinische Studien, dass Langzeit-Erfolge nicht negativ durch eine hohe Anzahl von Anfällen vor Therapiebeginn beeinflusst werden (PLACENCIA et al. 1992; COCKRELL et al. 1997). Die Entscheidung, wann eine Therapie zu beginnen ist, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Indikationen sind strukturelle Gehirnläsionen, ein Status epilepticus, zwei oder mehrere einzelne Anfälle innerhalb von sechs Wochen, zwei oder mehrere Clusteranfälle innerhalb von acht Wochen sowie ein Anfall innerhalb einer Woche nach einem erfolgten Schädeltrauma (PODELL 1996). Weiterhin erhöhen Cluster von epileptischen Anfällen das Risiko einer nicht reversiblen, neuronalen Schädigung.

Im Allgemeinen ist bei der klinisch manifesten Epilepsie eine medikamentöse Langzeittherapie indiziert (JAGGY und HEYNOLD 1996; KNOWLES 1998). JAGGY und HEYNOLD zeigen 1996, dass weder die Kastration des Tieres, noch die Anfallsintensität den Therapieerfolg beeinflussen. Eine niedrige Anfallsfrequenz und insgesamt wenige bisher erfahrene Anfälle führen dagegen zu besseren Therapieerfolgen. Damit ist belegt, dass eine möglichst frühzeitige antiepileptische Therapie die besten Erfolgsaussichten hat (JAGGY und HEYNOLD 1996).

Das Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist Anfallsfreiheit ohne ernsthafte Nebenwirkungen (ELWES et al. 1984; KNOWLES 1998). Realistischeres Ziel einer medikamentellen Therapie

ist jedoch eine Reduktion der Anfallsfrequenz, der Anfallsschwere und der postiktalen Komplikationen sowie eine Verlängerung der interiktalen Phase. Es sollte dringend eine Aufklärung der Tierbesitzer erfolgen, dass es sich um eine lebenslange, tägliche Behandlung mit engmaschigen Kontrollen handelt. Weiterhin besteht die Möglichkeit der Entstehung einer Notfallsituation in Form eines Status epilepticus (PODELL 1996; KNOWLES 1998). Besitzer sollten angewiesen werden, wie sie sich im Falle eines Status epilepticus zu verhalten haben. Zusätzlich ist das Führen eines Anfallskalenders mit Eintragung von Datum, Zeit, Länge, Art und Schwere des Anfalls sehr wichtig (KNOWLES 1998). Durch Information und Verständnis des Behandlungsplanes sowie der potentiellen Risiken wird eine größere Besitzercompliance zur Unterstützung der Therapie erreicht (KNOWLES 1998).

Bis heute existiert kein ideales Antikonvulsivum für den Hund, das neben einer langen Halbwertszeit keine Nebenwirkungen besitzt, gut toleriert wird und kostengünstig ist. Aufgrund von schlechten pharmakokinetischen Eigenschaften, Toxizität, Kostenintensität, und Nebenwirkungen sind zahlreiche humanmedizinische Antiepileptika in der Tiermedizin nicht anwendbar (FARNBACH 1984; PODELL 1996). Obwohl bereits zahlreiche Medikamente eingesetzt wurden, bleibt die Monotherapie mit Phenobarbital weiterhin das Mittel der Wahl bei der Behandlung der IE (SCHWARTZ-PORSCHKE 1984; BUNCH 1986; FREY 1989; PODELL 1996). Dadurch wird etwa ein Drittel der Hunde anfallsfrei, ein weiteres Drittel erfährt eine Besserung. Bei dem restlichen Drittel gelingt eine komplette oder teilweise Unterdrückung der Anfälle nicht (CHRISMAN 1991; OLIVER und LORENZ 1993; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Bei diesen refraktären Fällen kann eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Kaliumbromid erfolgreich sein (SCHWARTZ-PORSCHKE und JÜRGENS 1991; PODELL und FENNER 1993; PODELL und FENNER 1994). Neben dem Einsatz von Phenobarbital und Kaliumbromid wurde auch die Therapie mit Primidon, Phenytoin, Felbamat, Gabapentin, Levetiracetam und Zonisamid beschrieben (CRAWFORD et al. 1987; OVERDUIN 1992; LEPIK et al. 1993; DEWEY et al. 2004; CHANDLER 2006).

Phenobarbital ist durch seine hohe Effizienz, die lange Halbwertszeit, die gute Toleranz und die relativ geringen Kosten bei Hund und Katze das Medikament der Wahl (FREY et al. 1979; AL-TAHAN und FREY 1985; COCHRANE et al. 1990; PODELL 1996). Es wirkt hauptsächlich über eine Erregung der inhibitorischen Neurotransmission via GABA-Rezeptor und die Hemmung der Aktivität des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat (PODELL 1996). Zu Beginn der Therapie sollten zweimal täglich 2,0 mg/kg verabreicht werden, was weiter erhöht werden kann, um therapeutische Serumspiegel im Bereich von 15-40 µg/ml zu

erreichen (FARNBACH 1984; FREY und SCHWARTZ-PORSCHE 1985; DAYRELL-HART et al. 1991; PODELL 1996). PODELL schlägt 1996 vor, den Phenobarbitalserumspiegel am Tag 14, 45, 90, 180, 360 und dann alle sechs Monate zu kontrollieren. Phenobarbital ist zu 86-96% bioverfügbar (AL-TAHAN und FREY 1985; FREY 1989) und wird zum größten Teil durch die Leber metabolisiert, wobei ein Drittel unverändert von der Niere ausgeschieden wird (FREY 1989). Phenobarbital bewirkt eine Induktion der Leberenzyme, die Funktion der Leber sollte deshalb regelmäßig überprüft werden (GIEGER et al. 2000). Weitere Nebenwirkungen von Phenobarbital sind unter anderem Sedation, Lethargie und Verhaltensveränderungen, welche jedoch nach ein bis zwei Wochen durch einen Gewöhnungseffekt nachlassen. Persistierende Effekte sind Polyphagie, Polydipsie und Polyurie. Schwere Nebenwirkungen, wie Somnolenz, Ataxie, Desorientierung oder Nystagmus deuten auf eine Überdosierung hin (PODELL 1996). Labordiagnostisch wird regelmäßig eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) gesehen (BUNCH et al. 1985). Außerdem ist bei 60-70% der Hunde eine Erniedrigung des Thyroxins erkennbar. Dabei ist der Stimulationstest mit dem die Schilddrüse stimulierenden Hormon TSH physiologisch, was auf ein „Euthyroid Sick Syndrom“ hindeutet (BROWN 1988). Die drei schwersten Komplikationen sind die physische Abhängigkeit, die funktionelle Toleranz bzw. der Verlust der Effizienz und die Hepatotoxizität (KOELLA 1986; PODELL 1996).

Etwa ein Drittel (Angaben schwanken zwischen 20-50%) aller Hunde sind unter der Medikation mit Phenobarbital therapieresistent (FARNBACH 1984; SCHWARTZ-PORSCHE et al. 1985). Gründe für eine erfolglose Behandlung bzw. starke Schwankungen der Angaben über eine erfolgreiche Therapie sind die eingeschränkte Auswahl der Antiepileptika in der Veterinärmedizin, ein unzuverlässiges Monitoring, unerkannte anfallsauslösende Faktoren, eine schlechte Besitzercompliance und die Hepatotoxizität (PODELL 1996). Hunde großer Rassen mit Clusteranfällen sind besonders schwierig zu therapieren (KNOWLES 1998).

Das zweite Antiepileptikum der Wahl ist Kaliumbromid (SCHWARTZ-PORSCHE 1986; PODELL und FENNER 1993; PODELL und FENNER 1994). 21-26% der Phenobarbital-resistenten Tiere werden anfallsfrei infolge einer Kombinationstherapie von Phenobarbital und Kaliumbromid (SCHWARTZ-PORSCHE und JÜRGENS 1991; PODELL und FENNER 1993; PODELL und FENNER 1994), welches bei einer Leberfunktionsstörung das Medikament der Wahl ist. Die orale Dosis beträgt 20-40 mg/kg/Tag, die endgültig wirksame Serumkonzentration von 100-200 mg/dl ist durch die sehr lange Halbwertszeit von ca. 28 Tagen erst nach ungefähr vier Monaten nach Therapiebeginn erreicht. Deshalb sollte bei

Einsatz von Kaliumbromid in Form einer Monotherapie bedacht werden, dass eine therapeutische Serumkonzentration erst nach Ablauf dieser Zeitspanne erreicht ist. Daher ist in diesem Zeitintervall nicht mit einer markanten Reduktion der Anfälle zu rechnen (KNOWLES 1998). Aus diesem Grunde wird der Einsatz einer „Loading-Dose“ empfohlen. Die Serumkonzentration sollte nach 30 sowie 120 Tagen und dann alle sechs Monate kontrolliert werden (PODELL 1996). Bestehen Anzeichen einer Leberinsuffizienz, oder ist der Hund seit sechs Monaten anfallsfrei, kann bei Kombinationstherapie die Dosis von Phenobarbital schrittweise gesenkt werden (PODELL 1996). Nebenwirkungen treten in Form von Lethargie, Polydipsie und Polyurie, Pankreatitis, erythematöser Dermatitis und Ataxie auf (PODELL 1996).

Primidon wird im Organismus zu Phenylethylmalonsäure und Phenobarbital, dem 85% der antiepileptischen Wirkung zugeschrieben wird, oxidiert. Da dieser Metabolisierungsschritt in der Leber erfolgt, und diese dadurch zusätzlich belastet wird, ist die Hepatotoxizität dieses pharmakologischen Wirkstoffes größer als bei Phenobarbital (BUNCH et al. 1982; BUNCH et al. 1985), weshalb für eine Langzeit-Therapie der Einsatz von Phenobarbital bevorzugt werden sollte.

Phenytoin ist, bedingt durch seine Pharmakokinetik, kein geeignetes Medikament für den Einsatz beim Hund, da es mehrmals täglich gegeben werden muss (Farnbach 1984; FREY 1989). Eine Ausnahme stellt die Retardformulierung dar (OVERDUIN 1992). Bei Katzen wird dieses Antikonvulsivum sehr langsam verstoffwechselt, es besteht somit die Gefahr der Akkumulation bis in toxische Bereiche (HASSEL et al. 1984).

Felbamat wird bei Hunden mit fokalen Krampfanfällen eingesetzt (MCCABE et al. 1993). Als Nebenwirkungen treten anaplastische Anämien und Hepatotoxizität auf.

Benzodiazepine finden aufgrund einer kurzen Halbwertszeit und der schnellen Entwicklung einer Toleranz in der antiepileptischen Therapie bei Hunden keinen Einsatz. In der Vergangenheit war Diazepam das Medikament der Wahl bei Katzen, was jedoch mittlerweile durch seine Hepatotoxizität kontrovers diskutiert wird (CENTER et al. 1995). Seine primäre Indikation hat dieses Antiepileptikum während akuter Anfälle sowie im Status epilepticus.

Mit modernen Antiepileptika, wie Levetiracetam und Zonisamid, wurden ebenfalls zum Teil gute Ergebnisse erzielt (LEPPIK et al. 1993; DEWEY et al. 2004). Limitierend ist hier jedoch der hohe Kostenaufwand.

2.3 Genetik der Epilepsie

2.3.1 Überblick über die kanine Epilepsie im Vergleich zur humanen Epilepsie

Während 0,5-5,7% aller Hunde in ihrem Leben mindestens einmal einen Anfall erfahren (KOESTNER und REHFELD 1968; BIELFELT et al. 1971; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994), wird die Prävalenz der humanen Epilepsie mit 1-2% bzw. 7-8% angegeben (GILROY und HOLLIDAY 1982; HAUSER und HESDORFFER 1990). Durch Studien an Zwillingen wurde der Verdacht geweckt, dass Epilepsie erblich bedingt sein könnte. Bei Geschwistern von Hunden mit idiopathischer Epilepsie weisen bis zu 90% aller monozygoten Zwillinge und nur 10-15% der dizygoten Geschwister epileptische Anfälle auf (NEWMARK et al. 1980). Die genaue Ursache der Epilepsie ist weder für Mensch noch Tier bekannt. Genetische Untersuchungen von Menschen und Mäusen mit IE beschreiben bereits eine Vielzahl von ursächlichen Genen für spezifische Formen der Epilepsie (MEISLER et al. 2001). Einige Studien lassen vermuten, dass Mutationen von Untereinheiten der Ionenkanäle die möglichen Auslöser sein könnten (BERKOVIC und MULLEY 1996; STEINLEIN 1998; WALLACE et al. 1998; WALLACE et al. 2001). Spätere Veröffentlichungen zeigen, dass die meisten Epilepsie-auslösenden, humanen Gene, welche bis heute entdeckt wurden, für Ionenkanaluntereinheiten kodieren (MULLEY et al. 2003). Ionenkanalerkrankungen verursachen unter anderem paroxysmale, neurologische und muskuläre Erkrankungen, Migräne und hypo- sowie hyperkalämische periodische Paralyse (TERWINDT et al. 1998). Für bestimmte Formen der Epilepsie, wie benigne, neonatale, juvenile myoklonische oder generalisierte Formen, ist die genetische Übertragung durch einen inkomplett-penetranten, autosomal-dominanten Erbgang bereits bewiesen (LERMAN 1985; LOISEAU 1985; ENGEL 1989; ADAMS et al. 1997). In anderen Fällen wird eine genetische Übertragung mit dominantem Erbgang lediglich vermutet. Der genaue Erbgang wurde jedoch bisher, aufgrund kleiner Familiengruppen häufig nicht bestimmt (FRÖSCHER 1991). Es ist jedenfalls sehr wahrscheinlich, dass polygene Erbgänge für die häufigsten Formen der humanen Epilepsie verantwortlich sind (STEINLEIN 1998; SANDER et al. 2000; SCHEFFER und BERKOVIC 2003).

Bei Tieren dagegen sind Rückschlüsse dieser Art durch Inzucht, gezielte Anpaarung und Rückkreuzung möglich. Die genetisch bedingte Epilepsie ist aufgrund ihrer hohen Frequenz und den Effekt auf den Besitz eines solchen Tieres und das Ansehen der Rassezüchter ein großes Problem innerhalb vieler Hunderassen. Es wird davon ausgegangen, dass neben

Mischlingshunden über 20 Rassen von kaniner Epilepsie genetischer Ätiologie betroffen sind (KNOWLES 1998).

Laut der Canine Health Foundation des American Kennel Club ist eine große Breite an genetischer Heterogenität sehr wahrscheinlich. Demnach führen bei unterschiedlichen Individuen Defekte verschiedener Gene zur Ausprägung des Krankheitsbildes der Epilepsie. Es liegt dabei jedoch jeweils nur ein Gendefekt vor. Anlass für diese Vermutung gibt die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, wobei sieben verschiedene Epilepsie-Gene enthaltende Regionen auf humanen Chromosomen entdeckt wurden (DELGADO-ESCUETA 1994). Genetische Heterogenität darf nicht mit polygener Vererbung verwechselt werden, bei welcher mehr als ein genetischer Defekt bei einem Hund zum Auftreten der Erkrankung führt.

2.3.2 Genetik der idiopathischen Epilepsie bei Hunden

Die IE tritt bei rein- und gemischtrassigen Hunden auf. Da Mischlinge dennoch weitaus seltener erkranken, wird vermutet, dass die prädisponierenden Gene nach deren Aufteilung weniger Einfluss auf die phänotypische Erscheinung der Erkrankung haben (DAVIE 1979). Da bestimmte Hunderassen häufiger an IE erkranken als andere, wird bereits seit längerer Zeit eine familiäre Prädisposition und somit eine genetische Grundlage vermutet (OLIVER 1978; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; PODELL 1999), welche bei verschiedenen Rassen durch intensive Studien der Stammbäume von schwer betroffenen Populationen auch schon nachgewiesen worden ist (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; PODELL 1996). Bei anderen Rassen mit einer hohen Inzidenz von primärer Epilepsie wird eine erbliche Komponente bislang nur vermutet (PODELL 1996). Für Katzen existieren keine Daten, welche eine mögliche genetische Prädisposition nachweisen. Das Geschlecht scheint in der felines Population keinen Einfluss zu haben (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994).

In drei Studien wurden epileptische Rüden und Hündinnen verpaart, wodurch Nachkommen entstanden, welche zu 38%, 66% und 100% erkrankt waren (MARTINEK und HORAK 1970; EDMONDS et al. 1978; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Eine andere Studie einer großen Beagle-Population zeigt, dass 65% der epileptischen Nachkommen von zwei Rüden abstammten (Prävalenz für die Würfe dieser beiden Rüden: 10,1% und 15,3%) (BIELFELT et al. 1971). Damit besteht ein signifikanter Unterschied zur Gesamtpopulation der Hunde, in der die Inzidenz mit 0,5-5,7% angegeben wird (MARTINEK und HORAK 1970; EDMONDS et al. 1978; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). In weiteren Stammbaumstudien werden zusätzliche Beweise für eine genetische Basis der Epilepsie geliefert (BIELFELT et

al. 1971; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Es werden jedoch nicht alle Fälle von IE genetisch übertragen (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). CUNNINGHAM und FARNBACH raten 1988 dringend, eine erhöhte Anzahl von erkrankten Tieren in gewissen Generationen bestimmter Hunderassen nicht als Beweis für eine genetische Grundlage anzusehen, bis der Ausschluss anderer Faktoren, wie beispielsweise einer viralen Übertragung, erfolgt ist.

Zunächst wurde beim Beagle (BIELFELT et al. 1971), beim Britischen Schäferhund (FALCO et al. 1974) und beim Collie (URBICH 1974) ein genetischer Einfluss angenommen, wobei jedoch der exakte Erbgang nicht ermittelt werden konnte. Eine hohe Prävalenz von primärer Epilepsie besteht weiterhin beim Berner Sennenhund (KATHMANN et al. 1999), Keeshund (WALLACE 1975; HALL und WALLACE 1996), Labrador Retriever (JAGGY et al. 1998), Vizsla (PATTERSON et al. 2003), English Springer Spaniel (PATTERSON et al. 2005), Irischen Wolfshund (CASAL et al. 2006), Shetland Sheepdog (MORITA et al. 2002), Golden Retriever (SRENK et al. 1994), Belgischen Schäferhund (OBERBAUER et al. 2003), Deutschen Schäferhund, Border Collie, Irischen Setter, Cocker Spaniel, Teckel, Zwergschnauzer, Pudel und Toypudel, Bernhardiner, Horak's Laborhund, Sibirischen Husky und Drahthaar-Foxterrier, weshalb auch für diese Rassen eine erbliche Komponente vermutet wird (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; OLIVER und LORENZ 1993; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; PODELL 1996; KNOWLES 1998).

Einige Autoren vermuten eine Prädisposition männlicher Individuen (VAN DER VELDEN 1968; BIELFELT et al. 1971; EDMONDS et al. 1979; OLIVER 1980; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; FARNBACH 1984; SRENK et al. 1994; PODELL et al. 1995; BERENDT und GRAM 1999; KATHMANN et al. 1999; BERENDT et al. 2002; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006). In anderen Studien sind ebenfalls mehr männliche Tiere betroffen, was sich jedoch nicht als statistisch signifikant erweist (PATTERSON et al. 2003). Weitere Veröffentlichungen schließen eine signifikant höhere Prävalenz der Epilepsie bei einem Geschlecht in der Population der Labrador Retriever sowie der Belgischen Schäferhunde aus (JAGGY et al. 1998; OBERBAUER et al. 2003). Im Gegensatz dazu beweisen MORITA et al. 2002 eine höhere Prävalenz der Epilepsie bei weiblichen Shetland Sheepdogs. Hunde größerer Rassen erleben häufiger einen Status epilepticus oder Clusteranfälle als kleinere Hunde (KNOWLES 1998).

Laut Literatur scheinen der Inzuchtgrad sowie der Einsatz bestimmter Rüden einen Einfluss auf das Auftreten der Epilepsie bei den Nachkommen zu haben (BIELFELT et al. 1971; SRENK et al. 1994). In Studien von Keeshund- (HALL und WALLACE 1996), Labrador

Retriever- (JAGGY et al. 1998), Berner Sennenhund- (KATHMANN et al. 1999) und Irischen Wolfshund Populationen (CASAL et al. 2006) wird dem Inzuchtgrad keine weitere Bedeutung zugesprochen. Jedoch führte der Einsatz bestimmter Tiere in der Zucht zum wiederholten Auftreten der Erkrankung (HALL und WALLACE 1996). Bei Vizslas spielt ebenfalls der Einsatz bestimmter Vätertiere eine Rolle (PATTERSON et al. 2003). 1974 zeigten FALCO et al., dass eine positive Korrelation zwischen dem Inzuchtgrad und dem Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls besteht. Außerdem tritt der erste Krampfanfall bei den Nachkommen von epileptischen Elterntieren früher in Erscheinung als bei Nachkommen gesunder Hunde (KATHMANN et al. 1999). Bei Keeshunden, Labrador Retrievern und Berner Sennenhunden liegt das durchschnittliche Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei 2,2, 2,6 bzw. 2,5 Jahren (HALL und WALLACE 1996; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999). Bei Golden Retrievern tritt der erste epileptische Anfall etwa mit 2,3 Jahren auf (SRENK et al. 1994). Vizslas, English Springer Spaniels und Irische Wolfshunde erfahren ihren ersten epileptischen Anfall im Mittel mit drei Jahren (PATTERSON et al. 2003; PATTERSON 2005; CASAL et al. 2006).

Die Art der Vererbung der Epilepsie ist bis zum heutigen Tag größtenteils unbekannt, es wurde jedoch bereits das Vorliegen verschiedener Erbgänge vermutet (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Ein einfaches Ein-Locus-Modell schien zunächst keine Erklärung zu finden (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Im Jahre 1964 wurde erstmals die Vermutung einer genetischen Komponente im Rahmen der Epilepsie beim Keeshund veröffentlicht. Die Prädisposition der Keeshunde, an IE zu erkranken, scheint durch ein einziges autosomal-rezessiv vererbtes Gen determiniert zu sein (HALL und WALLACE 1996). Obwohl die Vererbung genetischer Defekte bei Hunden durch einen monogenen, autosomal-rezessiven Erbgang durchaus nicht ungewöhnlich ist (PATTERSON et al. 1988), ist dies dennoch der erste Beweis der Vererbung der Epilepsie auf diesem Wege. Den stärksten Beweis stellt das phänotypische Spaltungsverhältnis 3:1 der Nachkommen von angepaarten Tieren, welche beide Merkmalsträger (Carrier) sind, dar. Die einfache Segregationsanalyse stimmt mit diesem Ergebnis überein. Weiterhin können alle Hunde mit Krampfanfällen auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückverfolgt werden (HALL und WALLACE 1996). Bielfelt et al. beschreiben in ihrer Studie das eventuelle Vorliegen eines Zwei-Locus-Modells bei der Vererbung von Krampfanfällen beim Beagle. Dabei handelt es sich um ein autosomal-rezessives Allel mit unvollständiger Penetranz und ein geschlechtsgebundenes Suppressor-Gen auf dem X-Chromosom (BIELFELT et al. 1971). Bisher wurde weiterhin das Vorliegen eines autosomal-rezessiven Erbgangs beim Britischen

Schäferhund, Golden Retriever, Labrador Retriever, Berner Sennenhund, Belgischen Schäferhund, Vizsla, English Springer Spaniel und Irischen Wolfshund (FALCO et al. 1974; SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006) zum Teil mit unvollständiger Penetranz (JAGGY et al. 1998; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006), einem Hauptgen und polygenen Effekten (OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003), Beeinflussung durch das Geschlecht (FALCO et al. 1974; SRENK et al. 1994; KATHMANN et al. 1999; CASAL et al. 2006), polygenem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005) oder umweltbedingtem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003) vermutet. In Studien, die eine höhere Erkrankungsrate bei männlichen Tieren nachweisen, kann zunächst eine geschlechtsgebundene oder geschlechtsmodifizierte Vererbung nicht ausgeschlossen werden (SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Die Ähnlichkeiten in der Vererbung von Golden Retrievern und Labrador Retrievern können durch die genetische Verwandtschaft erklärt werden (KRÄMER 2003). Bei Shetland Sheepdogs wird eine multifaktorielle Vererbung angenommen, wobei die Autoren das Vorliegen eines autosomal-dominanten Erbgangs nicht ausschließen können (MORITA et al. 2002). Die statistischen Untersuchungen zur Ermittlung des Erbgangs wurden beim Belgischen Schäferhund (OBERBAUER et al. 2003), Vizsla (PATTERSON et al. 2003), English Springer Spaniel (PATTERSON et al. 2005) und Irischen Wolfshund (CASAL et al. 2006) mittels Pedigreeanalysen und Segregationsanalysen mit Ascertainment Korrektur zur Voraussetzung einer nicht zufälligen Stichprobe durchgeführt (DAVIE 1979; NICHOLAS 1982). Bezüglich der Population von Keeshunden (HALL und WALLACE 1996) erfolgten Pedigreeanalysen und Segregationsanalysen (NICHOLAS 1987). Neben Pedigreeanalysen und Binomialtests (LINDER und BERCHTHOLD 1979) zur Bestimmung des Erbgangs bei Golden Retrievern (SRENK et al. 1994), Labrador Retrievern (JAGGY et al. 1998) und Berner Sennenhunden (KATHMANN et al. 1999) erfolgten bei Golden Retrievern (SRENK et al. 1994) und Labrador Retrievern (JAGGY et al. 1998) zusätzlich Segregationsanalysen mit einer Korrektur auf die Datenerhebung (DAVIE 1979; NICHOLAS 1982).

Es wird vermutet, dass verschiedene Gene oder Genkomplexe mit variabler Heritabilität für Variationen des Alters bei Auftritt des ersten Anfalls sowie der klinischen Manifestation von Krampfanfällen bei unterschiedlichen Rassen verantwortlich sind. Während beim Beagle und bei Horak's Laborhund konvulsive sowie nicht konvulsive Anfälle beobachtet werden, sind

bei Pudeln milde, generalisierte Anfälle ohne kompletten Bewusstseinsverlust nachweisbar. Weiterhin leiden Dackel, Pudel und Terrier häufig an generalisierten, tonischen Anfällen. Bei Berner Sennenhunden, Labrador Retrievern, Golden Retrievern und Irischen Wolfshunden treten hauptsächlich generalisierte Krampfanfälle tonisch-klonischer Art mit Bewusstseinsverlust in Erscheinung (KATHMANN et al. 1999; JAGGY et al. 1998; SRENK et al. 1994; CASAL et al. 2006). Vizslas leiden meist an partiellen Anfällen, wobei es zusätzlich zu einer sekundären Generalisation kommen kann (PATTERSON et al. 2003). PATTERSON et al. berichten 2005 bei English Springer Spaniels vom Auftreten generalisierter und partieller Anfälle zu etwa gleichen Teilen. Beim Deutschen Schäferhund, Irischen Setter, Bernhardiner und Cocker Spaniel werden häufig Cluster von zehn oder mehr Anfällen pro Tag beobachtet, welche meist von postiktaler Depression gefolgt sind und sich medikamentell nur sehr schwierig kontrollieren lassen (DELAHUNTA 1983).

Es kann demnach geschlossen werden, dass die IE einem großen genetischen Einfluss unterliegt. Es ist nicht möglich, das genetische Potential bestimmter Rüden oder Hündinnen, erkrankte Nachkommen zu produzieren, ohne gezielte Anpaarungen zu bestimmen (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Aufgrund der genetischen Basis sollten epileptische Tiere oder deren Verwandte ersten Grades niemals zur Zucht eingesetzt werden (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994). Außerdem sollte eine Anpaarung, welche erkrankte Nachkommen hervorgebracht hat, nicht wiederholt werden (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988).

Das Ziel sämtlicher klinischer und genetischer Untersuchungen ist die Elimination der Krankheit bei den betroffenen Hunderassen infolge züchterischer Maßnahmen. Durch komplexe Erbgänge müssen genetische Marker in Form von Mikrosatelliten und/ oder elektroenzephalografischen Merkmalen etabliert werden, um Träger der Erkrankung frühzeitig erfassen zu können. Durch Kombination mit vorhandenen Stammbauminformationen wäre es dann möglich, eventuelle Trägartiere von der Zucht auszuschließen (JAGGY und HEYNOLD 1996).

2.3.3 Segregationsanalyse zur Bestimmung des Erbgangs

Da spezielle Erkrankungen bei bestimmten Rassen und innerhalb dieser stets in denselben Familien gehäuft auftreten, wird häufig eine genetische Grundlage vermutet. Diese wird bewiesen, wenn Umweltfaktoren als einzig verantwortliche Ursache ausgeschlossen sind. Um zu überprüfen, ob Studien von Familien mit dem Vorliegen eines bestimmten Erbgangs

übereinstimmen, wird die Segregationsanalyse angewandt. Dabei wird die Existenz von monogenen, digenen, polygenen und gemischt monogen-polygenen Modellen getestet. Weiterhin können zusätzliche Faktoren, wie beispielsweise das Alter bei erstmaligem Auftritt der Erkrankung oder geschlechtsbedingte Effekte, berücksichtigt werden. Durch die einfache Segregationsanalyse wird kontrolliert, ob die phänotypische Häufigkeit eines Merkmals innerhalb aufeinanderfolgender Generationen mit der Aufspaltung der Gene nach den Mendel'schen Vererbungsgesetzen übereinstimmt (NICHOLAS 1982). Dabei wird der Segregationsparameter τ getestet. Die Wahrscheinlichkeit, mit welcher Häufigkeit erkrankte Nachkommen in den Generationen auftreten werden, wird durch den Segregationsparameter ϑ angegeben. Vergleicht man diese Größe mit dem Erwartungswert der Segregation eines monogenen Erbgangs, ist es möglich, auf die Beteiligung eines einzelnen Gens bei der Merkmalsausprägung zu schließen. Dieser, die Aufspaltung eines Merkmals nach den Mendel'schen Gesetzen nachweisende Test, ist nur selten bei Erkrankungen mit eindeutig definierten Erwartungswerten aussagekräftig. Gezielte Anpaarungen bestimmter Elterntiere können viel einfacher auf das Vorliegen eines spezifischen Erbgangs getestet werden, als Stammbäume mit verzweigter Struktur, fehlenden Daten und hohem Inzuchtkoeffizienten. Liegt ein autosomal-dominanter Erbgang zu Grunde, beträgt die Segregationsfrequenz 0,5 bzw. ein von diesem Wert nicht signifikant abweichendes Ergebnis. Eine Segregationsfrequenz von 0,25 oder einem nicht signifikant verschiedenem Wert kennzeichnet einen autosomal-rezessiven Erbgang (HALL und WALLACE 1996; PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005).

Bei Erbgängen, an denen mehrere Gene (polygene Erbgänge) oder Hauptgene beteiligt sind, besteht die Möglichkeit mehrerer Genkombinationen der Elterntiere. In diesem Fall liefert die einfache Segregationsanalyse häufig keine präzisen Ergebnisse. Um diese zahlreichen Möglichkeiten der Genkombinationen der Eltern zu berücksichtigen und eine Einschränkung durch die Häufigkeit einer Erkrankung oder eines Merkmals innerhalb einer Population außer Acht zu lassen, muss die komplexe Segregationsanalyse als mathematisches Modell angewandt werden (ELSTON 1980). Diese beinhaltet verschiedene, funktionell-unabhängige Parameter, welche eine Anpassung an verzweigte Anpaarungen sowie verschiedene Modi monogener oder oligogener Vererbung (Hauptgene) erlauben und eine polygene sowie nicht-genetische Variation berücksichtigen. Die Hypothesen der verschiedenen Modelle werden über Likelihoodfunktionen getestet (ELSTON 1980). Für jedes dieser Modelle muss die Anzahl unabhängiger Parameter geschätzt werden, um einzelne Modelle miteinander vergleichen zu können. Die Anzahl unabhängiger Parameter ergibt in ihrer Differenz etwa die

Anzahl der Freiheitsgrade. Nur durch die Berücksichtigung jener Freiheitsgrade kann das Modell ermittelt werden, welches den gegebenen Datensatz am sichersten und wahrscheinlichsten erklärt („maximum-likelihood“).

Es stehen unterschiedliche Analysemodelle zur Verfügung. Dabei weisen regressive Modelle Komponenten für die Segregation von Einzelgenen auf. Diese berücksichtigen neben Umweltfaktoren zusätzlich die Korrelation zwischen Elterntieren und deren Nachkommen sowie zwischen Geschwistern infolge multifaktorieller und polygener Einflüsse. Neben monogenen, polygenen und gemischt monogen-polygenen Erbgängen testen bestimmte, auf Likelihood-Methoden beruhende, regressive Modelle unter Berücksichtigung der erwarteten Verteilung der Nachkommen auch die zufällige Verteilung der Merkmale (BONNEY 1984; BONNEY 1986; ELSTON 1989a; BONNEY 1992; ELSTON et al. 1992). Dabei wird die Likelihoodfunktion eines monogenen Erbgangs mit jener polygener Einflüsse bei vorhandenem monogenem Erbgang durch Multiplikation verknüpft. Auf diesem Wege wird kontrolliert, ob der Genotyp von monogenen und polygenen Einflüssen bestimmt wird.

Die Wahrscheinlichkeit $P(g_i)$ für ein Individuum innerhalb einer Population, einen definierten Hauptgenotyp g_i zu besitzen, repräsentiert die erste Modellkomponente. $P(g_i)$ ist nur vom Genotyp des Vaters (g_F) und jenem der Mutter (g_M) bzw. der des Paarungspartners bei Gründertieren (g_S) abhängig ($P(g_i | g_F, g_M)$). Für einen Stammbaum können diese Wahrscheinlichkeiten mit dem „ELSTON-STEWART-Algorithmus“ berechnet werden (ELSTON und STEWART 1971). Dieser stellt die grundlegende Methode zur Bestimmung komplexer Modelle dar. Mit der Übertragungswahrscheinlichkeit τ wird die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, einen bestimmten Genotyp in Abhängigkeit der elterlichen Genotypen (g_F, g_M) aufzuweisen, genauer ermittelt. τ gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Allel A an den Nachkommen weitergegeben wird, wenn die Elterntiere die Allelkombinationen AA, AB oder BB besitzen. Für einen monogenen, autosomalen Mendel'schen Erbgang beträgt τ 100% ($\tau_{AA} = 1$), 50% ($\tau_{AB} = 0,5$) oder 0% ($\tau_{BB} = 0$).

Aus den verschiedenen Werten für τ kann die Wahrscheinlichkeitsverteilung, welche als Übertragungsmatrix bezeichnet wird, der Genotypen der Nachkommen in Abhängigkeit jener der Elterntiere s und t abgeleitet werden:

$$P(g = AA | g_F = s, g_M = t) = \tau_s \tau_t$$

$$P(g = AB | g_F = s, g_M = t) = \tau_s (1 - \tau_t) + \tau_t (1 - \tau_s)$$

$$P(g = BB | g_F = s, g_M = t) = (1 - \tau_s) (1 - \tau_t).$$

Die zweite Modellkomponente des „ELSTON-STEWARD-Algorithmus“ spezifiziert das Verhältnis zwischen Genotyp und Phänotyp. Die Berechnung dieser zweiten Komponente, die durch Effekte der Eltern, der Paarungspartner und weiterer beliebiger Kovariablen (X), welche Einfluss auf die phänotypische Ausprägung der Merkmale haben können, gestellt wird, erfolgt in Form einer gemeinsamen Likelihoodfunktion:

$$L = \sum_g (P(g) P(Y | g, X)) \text{ mit } \sum P(g) = 1.$$

Durch die Wahl eines Logit-Modells, falls die Variable Y mindestens zwei Ausprägungen besitzt, welches eine logistische Funktion (Normalverteilung, glockenähnlicher Verlauf) für die Verteilung der Anfälligkeit des zu überprüfenden Merkmals unterstellt, entsteht eine Logit-Funktion:

$$e^{\sum \vartheta_i (g_i) \gamma_i} / (1 + e^{\sum \vartheta_i (g_i) \gamma_i}).$$

e bezeichnet die durch das Modell und darin enthaltene Faktoren nicht erklärbaren Resteffekte (Zufall). $\gamma_i = 1$ und $\gamma_i = -1$ bezeichnen ein erkranktes bzw. ein nicht erkranktes Individuum. $\vartheta_i g_i$ ist der Segregationsparameter für den Hauptgenotyp, welcher die Anfälligkeit für das Auftreten des Anfallsgeschehens beschreibt. Daraus ergibt sich eine lineare Modellgleichung:

$$\vartheta_i(g_i) = \alpha(g_i) + Z\gamma(g_i) + X\beta(g_i).$$

Dabei stellt $\alpha(g_i)$ die Modellkonstante für den Hauptgenotyp oder den Genotyp g_i dar, welcher auch klassen- und geschlechtsabhängig sein kann. $Z\gamma(g_i)$ und $X\beta(g_i)$ sind die Erwartungswerte für die Eltern bzw. die Erwartungswerte für weitere Kovariablen bei gegebenem Hauptgenotyp oder dem Genotyp g_i . Dieser Modelltyp wird von verschiedenen Autoren als „regressives Modell“ bezeichnet, da die Likelihoodfunktion $P(Y | g, X)$ sequentiell aus der Pedigreestruktur abgeleitet wird (ELSTON und STEWART 1971; BONNEY 1984). Es werden vier Modelltypen der Klassen A bis D unterschieden, die den Einfluss der Geschwister in unterschiedlicher Weise berücksichtigen (BONNEY 1984; ELSTON 1989b).

Es ist möglich, innerhalb des Modellansatzes eine große Flexibilität zu erreichen, da die Modellparameter durch Auswahl der geeigneten Restriktionen verändert werden können. Die beste Anpassung an die beobachteten Werte wird erreicht, indem im allgemeinen Modell keine Restriktion gesetzt wird. Modelle mit unterschiedlicher Restriktion stellen die Hypothesen der verschiedenen Erbmodi dar, wobei das allgemeine Modell hier optimal als Vergleich dient. Die Maxima der log-Likelihoodfunktion können miteinander verglichen werden, da die restriktiven Modelle innerhalb des allgemeinen Modells hinsichtlich der unbekannt Parameter gewertet sind. Dabei werden die Maxima der log-Likelihoodfunktion zueinander ins Verhältnis gesetzt.

Die Likelihood-Ratio-Test-Statistik ist durch eine χ^2 -Verteilung charakterisiert und vergleicht ein spezielles mit einem allgemeinen Modell. Die Differenz der Anzahl unabhängig geschätzter Parameter beider Modelle ergibt die Anzahl der Freiheitsgrade, welche bei Beurteilung der Teststatistiken berücksichtigt werden. Das am wahrscheinlichsten vorliegende Modell, welches am besten zu den analysierten Daten passt, kann weiterhin durch das Informationskriterium nach AKAIKE (AIC)

$$\text{AIC} = -2 \ln (\text{maximum likelihood}) + 2 (\text{Zahl der unabhängig geschätzten Parameter})$$

charakterisiert werden (AKAIKE 1974). Das Modell mit dem niedrigsten AIC stellt die wahrscheinlichste Hypothese eines Erbgangs dar, wobei jedoch zusätzlich sämtliche Modelle, welche gegenüber dem allgemeinen Modell nicht verworfen werden können, berücksichtigt werden müssen.

In den letzten Jahren ist ein gehäuftes Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern beobachtet worden. Da diese Rasse sehr beliebt ist, und Zuchttiere vermehrt eingesetzt werden, ist es von großer Bedeutung festzustellen, ob die beim Border Terrier auftretenden Krampfanfälle genetisch bedingt sind. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, den klinischen Charakter und mit Hilfe von Vorfahreninformationen Inzuchtkoeffizienten, systematische Einflussfaktoren, Heritabilität und Erbgang zu bestimmen. Letztendlich ist es möglich, mit dem Beweis einer genetischen Prädisposition, der Bestimmung des Erbgangs sowie dem Nachweis einer eventuellen Genomanomalie die Zucht der Border Terrier dahingehend zu regulieren, dass betroffene Tiere von der Zucht ausgeschlossen werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Hunde

In der vorliegenden Studie wurde neben der Evaluierung des klinischen Erscheinungsbildes die Genetik der Krampfanfälle beim Border Terrier (Abb. 1, Anhang) untersucht. Im Zusammenhang mit einer Fragebogenaktion, welche Informationen über 365 Border Terrier lieferte, wurde die Prävalenz der Krampfanfälle bei Border Terriern in Deutschland ermittelt. Weiterhin wurden Daten bezüglich der Hunde sowie des Anfallscharakters anhand der Fragebögen näher beschrieben.

Die Diagnostik von fünf Border Terriern und die Sektion eines Tieres wurden in der Klinik für Kleintiere und im Institut für Pathologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Zusätzlich erfolgte in der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main die Durchführung eines metabolischen Screenings bei 22 erkrankten Tieren.

Statistische Analysen zur Bestimmung von systematischen Einflussfaktoren bezüglich des Auftretens der Krampfanfälle bei Border Terriern, des Inzuchtkoeffizienten sowie zur Heritabilitätsschätzung und zur Anfertigung einer Segregationsanalyse zur Schätzung des Erbgangs wurden am Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt.

3.1.1 Fragebögen

Da vermehrt von Krampfanfällen bei Border Terriern berichtet wurde, erfolgte der Versand von Fragebögen (Abb. 2, Anhang) an Besitzer und Züchter dieser Hunderasse sowie eine Veröffentlichung dieses Fragebogens in der Vereinszeitschrift des Klubs für Terrier (KfT). Ziel dieser Aktion, welche in den Jahren 1999 bis 2001 erfolgte, war unter anderem die Ermittlung der Prävalenz von Krampfanfällen bei Border Terriern in Deutschland. Während im Jahr 1999 286 Welpen von 84 Hündinnen unter Einsatz von 36 Rüden geboren wurden, erfolgte im Jahr 2000 der Eintrag von 358 Welpen von 110 Hündinnen und 43 Rüden in die Zuchtbücher. Im Jahr 2001 wurden 308 Welpen von 98 Hündinnen unter Einsatz von 45 Rüden geboren. Insgesamt wurden 284 Fragebögen mit Informationen über 370 Hunde zurückgesandt. Davon waren 267 Fragebögen, welche Daten von 365 Tieren enthielten, letztendlich auswertbar. Es handelte sich um 318 gesunde Border Terrier und 47 an einem

Anfallsgeschehen leidende Hunde. Mit Hilfe der Fragebögen wurden folgende Daten bezüglich der Tiere und des Anfallscharakters erhoben: Zunächst waren der Name, das gegenwärtige Alter und das Geschlecht des betreffenden Tieres anzugeben. Außerdem wurde ermittelt, ob der Hund sowie dessen Wurfgeschwister und Eltern an einem Anfallsgeschehen leiden. Dabei wurde getrennt auf Mutter- und Vatertier eingegangen. Lag ein Anfallsgeschehen vor, waren weiterhin das Alter bei Auftritt des ersten Anfalls sowie die Anfallshäufigkeit von Bedeutung. Dabei sollte angegeben werden, ob die Krampfanfälle vereinzelt pro Jahr, mehrfach pro Monat oder mehrfach pro Woche auftreten. Anschließend wurde auf eine eventuell stattgefundenen tierärztlichen Untersuchung und die auf diesem Wege gestellte Diagnose eingegangen. Wurden Therapieversuche unternommen, war ebenfalls die subjektiv wahrgenommene Erfolgsrate von großem Interesse. Angaben erfolgten auch über eine möglicherweise vorliegende Korrelation zwischen Futteraufnahme und Schlaf auf der einen Seite und dem Auftreten von Anfällen auf der anderen Seite. Letztendlich sollte durch gezielte Fragestellung der Charakter der Krampfanfälle deutlich werden. Dabei war neben Anzeichen eines Prodromalstadiums bzw. einer Aura sowie dem Auftreten von klonischen bzw. tonisch-klonischen Anfällen und Clustern besonderes Augenmerk auf die Erscheinung eines rein tonischen Krampfanfalls gelegt worden. Es sollte dargelegt werden, ob die Anfälle generalisiert oder fokal waren. Außerdem wurde ermittelt, ob die Hunde komplett das Bewusstsein verloren, und ob Kot- und Urinabsatz sowie vermehrtes Speicheln während der Anfälle auftraten. Zuletzt wurde Information über den Gesundheitszustand zwischen den Anfällen eingeholt. Auf einem freien Abschnitt des Fragebogens wurden die Besitzer bzw. Züchter aufgefordert, kurz den Ablauf eines Anfalls zu schildern, wobei detailliert auf Beginn, Verlauf und Nachphase eingegangen werden sollte.

3.1.2 Fragebögen für Tierbesitzer

Im Zeitraum von 1999 bis 2001 wurden Fragebögen an Besitzer von Border Terriern gesandt. Insgesamt wurden 207 Fragebögen zurückerhalten, wovon 197 Exemplare auswertbare Informationen enthielten. Demnach konnten Daten von 209 Hunden analysiert werden, wobei 44 Tiere an einem Anfallsgeschehen litten und 165 Border Terrier gesund waren. Mit Hilfe von zusätzlichen Abstammungsdaten des KfT konnten Pedigrees erstellt werden. 31 der insgesamt 47 erkrankten Tiere konnten in zehn ermittelte Pedigrees eingebunden werden.

3.1.3 Fragebögen für Züchter

Die Fragebögen wurden eigenständig sowie durch den KfT an die betreffenden Personen gesandt. Zusätzlich erfolgte eine Veröffentlichung des entsprechenden Fragebogens in der Vereinszeitschrift des KfT. Von den an Border Terrier Züchter gerichteten Fragebögen wurden 77 Exemplare zurückgesandt, wovon letztendlich 70 Fragebögen auswertbar waren. Diese enthielten Informationen über 156 Tiere, die im KfT registriert waren. Davon wiesen drei Border Terrier Krampfanfälle auf, 153 Hunde waren gesund.

3.2 Diagnostik

In der Klinik für Kleintiere der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover wurden im Zeitraum von Januar 1998 bis Dezember 2006 fünf an einem Anfallsgeschehen leidende Border Terrier vorgestellt. 57 weitere Tiere wurden aufgrund anderer Erkrankungen untersucht. Anhand einer schrittweisen Diagnostik sollte die Ursache der Krampfanfälle der Border Terrier ermittelt werden. Zunächst wurde eine gründliche Anamnese erhoben, wobei detailliert auf das Alter bei Auftritt des ersten Anfalls, Art, Dauer und Frequenz der Anfälle sowie die Anfallscharakteristik eingegangen wurde. Anschließend erfolgte eine ausführliche klinische und neurologische Untersuchung bei allen Hunden. Labordiagnostisch wurde ebenfalls bei sämtlichen fünf Individuen ein Blutbild erstellt sowie eine blutchemische Analyse und eine Harnuntersuchung durchgeführt. Weiterhin wurden von allen Border Terriern Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen angefertigt. Eine weitergehende Diagnostik in Form von Ultraschalluntersuchungen des Abdomens wurde nur bei zwei Hunden durchgeführt. Eine elektrokardiografische und sonografische Untersuchung des Herzens erfolgte ebenfalls bei zwei Tieren. Die weitere in Vollnarkose durchzuführende Diagnostik wurde nur von wenigen Besitzern gewünscht. So wurde lediglich ein Elektroenzephalogramm angefertigt und Liquor cerebrospinalis von drei Border Terriern labordiagnostisch hinsichtlich des Zellgehaltes analysiert. Zwei Tiere wurden letztendlich computertomografisch untersucht. Ein Tier wurde zusätzlich postmortem im Institut für Pathologie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover histopathologisch untersucht.

3.2.1 Metabolisches Screening

Im Stoffwechsellabor der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main erfolgte die Durchführung eines metabolischen Screenings, da zunächst das Vorliegen einer Stoffwechselerkrankung als Ursache der Krampfanfälle vermutet wurde. Diese Untersuchung wurde bei 22 Border Terriern durchgeführt. Dabei wurde zunächst Urin auf organische Säuren sowie Purine und Pyrimidine untersucht, um die Urinausscheidung dieser Substanzen zu beurteilen. Außerdem wurde die Konzentration der Aminosäuren (AS) in Harn und Serum bestimmt. Zur Analyse von AS in Körperflüssigkeiten wurden diese nach Fällung der Serumproteine mittels Ionenaustauschchromatografie getrennt, mit Ninhydrin derivatisiert und photometrisch bei 570 nm bzw. 440 nm (Prolin, Hydroxyprolin) detektiert. Um die Konzentration organischer Säuren im Urin zu untersuchen, erfolgte zunächst die Oximierung von Ketosäuren mit Hydroxylaminen. Weiterhin wurde die Extraktion der organischen Säuren aus dem Urin mit Ethylacetat und anschließend die Derivatisierung mit N-Methyl-Trimethylsilyltrifluoracetamid vorgenommen. Zuletzt erfolgte die gaschromatografische Auftrennung und Identifizierung der einzelnen Säuren mittels Massenspektrometrie.

3.3 Verbreitung und Charakteristik der Krampfanfälle bei Border Terriern

3.3.1 Abstammungsdatensätze

Die Fragebögen beinhalteten neben dem Eigennamen des Tieres ebenfalls die Angabe der Zuchtbuchnummer und/ oder des Zwingernamen. Zusätzlich wurden exakte Abstammungsdaten aller in die Studie mit einbezogenen und beim KfT eingetragenen Hunde über mindestens fünf Generationen vom KfT zur Verfügung gestellt. Es handelte sich dabei um Listen mit Eigennamen, Zwingernamen und Zuchtbuchnummern von Eltern- und Großelterntieren sowie weiteren Vorfahren der Hunde. Dadurch war die Abstammung eines jeden Tieres, zu dem ein Fragebogen vorlag und welches im KfT in die Zuchtbücher eingetragen war, offensichtlich. Im Anschluss daran konnte die Erstellung von Pedigrees erfolgen.

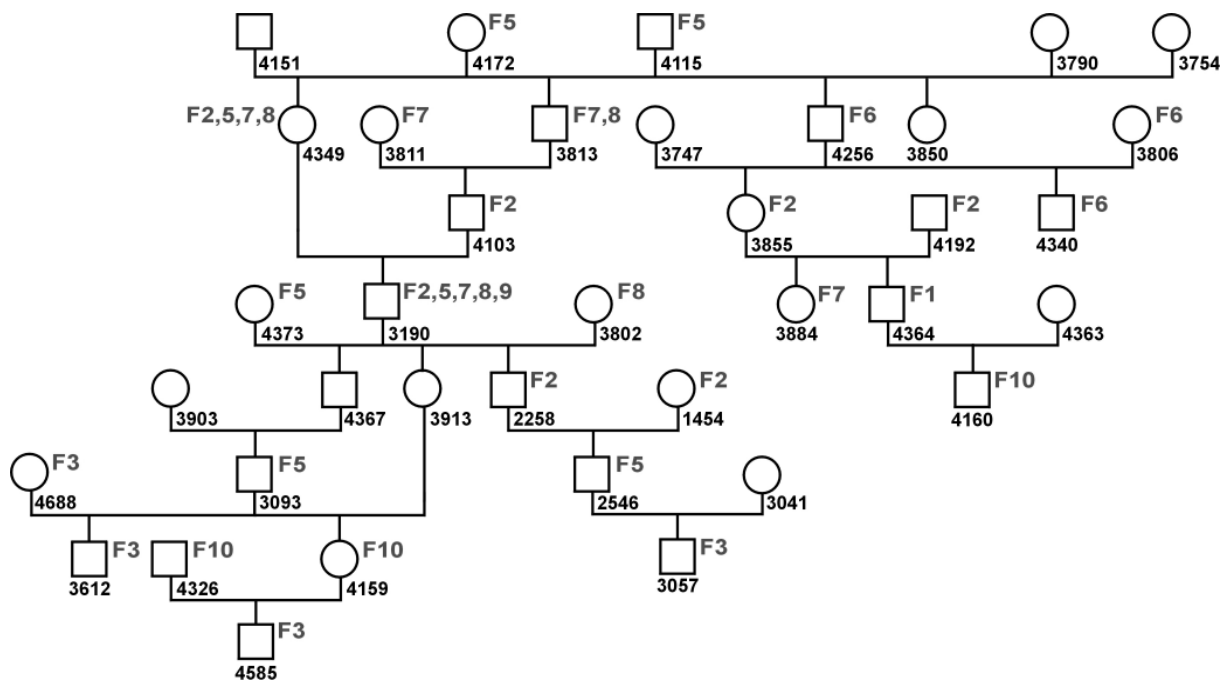
3.3.2 Pedigrees für die Segregationsanalyse

In Zusammenarbeit mit dem KfT war es möglich, aus den Abstammungsdaten sämtlicher in die Studie einbezogenen Hunde Pedigrees über mindestens fünf Generationen zu erstellen. Von den Hunden, für die Pedigrees erstellt wurden, mussten Alter, Geschlecht, Abstammung und eigener Gesundheitsstatus sowie jener der Wurfgeschwister und Elterntiere bekannt sein. Zunächst erfolgte die Erstellung von zehn Subfamilien für die Hunde, von denen der Gesundheitsstatus bekannt war. Dafür wurden mindestens fünf Vorfahrgenerationen berücksichtigt (Tab. 1). Die Darstellung der zehn Subfamilien erfolgt in den Abbildungen 9 bis 18.

Tab. 1: Übersicht über das der komplexen Segregationsanalyse zugrundeliegende Datenmaterial, strukturiert in zehn Subfamilien

Subfamilie	Anzahl der Würfe	Anzahl der Hunde (davon erkrankt)	Anzahl männlicher Hunde (davon erkrankt)	Anzahl weiblicher Hunde (davon erkrankt)
1	3	7(3)	2(2)	5(1)
2	2	7(3)	2(0)	5(3)
3	2	9(3)	2(1)	7(2)
4	1	1(1)	0(0)	1(1)
5	8	14(11)	10(8)	4(3)
6	3	7(4)	4(3)	3(1)
7	1	1(1)	0(0)	1(1)
8	2	2(2)	1(1)	1(1)
9	1	2(1)	0(0)	2(1)
10	2	2(2)	1(1)	1(1)
Gesamt	25	52(31)	22(16)	30(15)

Die Pedigrees dieser zehn Subfamilien standen über bestimmte Mitglieder der Subfamilien 1 bis 10 miteinander in Verbindung (Abb. 3).



Legende der Abb. 3

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- F1-F10 = Mitglieder der Subfamilien 1-10

Abb. 3: Darstellung der Verbindungen der Pedigrees der zehn Subfamilien über Mitglieder der Subfamilien 1 bis 10 als Ausgangsmaterial für die Segregationsanalyse

3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit Hilfe von SAS (Statistical Analysis System, Version 9.1.3), VCE5 (Variation Component Estimation, Version 5.1.2), SAGE (Statistical Analysis for Genetic Epidemiology, Version 5.2) und Excel 2000 für Windows XP.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen galten als signifikant, wenn die ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner gleich 5% ($p \leq 0,05$) war.

3.4.1 Inzuchtkoeffizient

Der Inzuchtkoeffizient wurde unabhängig von den Subfamilien, unter Anwendung des Programms OPTI-MATE, Version 3.8.6, ermittelt.

Der Effekt des Inzuchtkoeffizienten wurde in drei Klassen eingeteilt: Inzuchtkoeffizient $\geq 0\%$ und $\leq 5\%$, Inzuchtkoeffizient $> 5\%$ und $\leq 20\%$, Inzuchtkoeffizient $> 20\%$ und $\leq 40\%$.

3.4.2 Analyse von systematischen Einflussfaktoren

Zur Bestimmung des Effektes von Geschlecht, Inzuchtkoeffizient und Alter auf die Prävalenz der Krampfanfälle bei Border Terriern wurde eine Varianzanalyse unter Anwendung der GENMOD (General Model) Prozedur von SAS, Version 9.1.3, durchgeführt. Das verallgemeinerte lineare Modell mit der Link-Funktion für ein logistisches Modell wird nachfolgend dargestellt. Unter Anwendung der verallgemeinerten linearen Hypothese wurde die Signifikanz der systematischen Effekte überprüft. Dabei wurden der Inzuchtkoeffizient, das Geschlecht und das Alter berücksichtigt.

Modell der Varianzanalyse:

$$Y_{ijkl} = \mu + \text{SEX}_i + b_1 F_j + b_2 F_j^2 + b_3 \text{AGE}_k + b_4 \text{AGE}_{ik}^2 + e_{ijkl}$$

Y_{ijkl}	= Gesundheitsstatus bezüglich Krampfanfallsgeschehen (0 = nicht betroffen, 1 = betroffen)
μ	= Modellkonstante
SEX_i	= fixer Effekt des Geschlechts mit $i = 1-2$ (1 = männlich, 2 = weiblich)
F_j	= Inzuchtkoeffizient mit den Klassen 1-3 (1 = $\geq 0\%$ und $\leq 5\%$, 2 = $> 5\%$ und $\leq 20\%$, 3 = $> 20\%$ und $\leq 40\%$)
AGE	= Alter in Jahren
b_1, b_3	= lineare Regressionskoeffizienten
b_2, b_4	= quadratische Regressionskoeffizienten
e_{ijkl}	= Resteffekte

3.4.3 Heritabilitätsschätzung

Die Heritabilitätsschätzung in dem linearen Modell wurde mit Hilfe von VCE5, Version 5.1.2, (KOVAC et al. 2003) durchgeführt. Die additiv-genetischen Effekte der Tiere, unter Berücksichtigung der additiv-genetischen Verwandtschaften in einem Pedigree mit mindestens fünf Generationen, wurden mit folgendem Modell geschätzt:

$$Y_{ijklm} = \mu + \text{SEX}_i + b_1F_j + b_2F_j^2 + b_3\text{AGE}_k + b_4\text{AGE}_k^2 + a_i + e_{ijklm}$$

Dabei ist a_i der additiv-genetische Effekt des Tieres ($i = 1-1751$ (Gesamtzahl), mit 544 Basistieren) und die additiv-genetische Varianz $\text{var}(a) = A\sigma_a^2$, wobei A die additive Verwandtschaftsmatrix darstellt. Die Heritabilität (h^2) wird durch $h^2 = \sigma_a^2/(\sigma_a^2 + \sigma_e^2)$ geschätzt, wobei σ_a^2 die additiv genetische Varianz und σ_e^2 die Residualvarianz darstellt.

3.4.4 Komplexe Segregationsanalyse

Zur Ermittlung des Erbgangs des Anfallsgeschehens der Border Terrier wurden unter Anwendung des Programmpakets SAGE, Version 5.2, komplexe Segregationsanalysen durchgeführt. Das Auftreten von Krampfanfällen wurde als dichotomes Merkmal in regressiven Logit-Modellen analysiert (0 = nicht betroffen, 1 = betroffen). Für die Segregationsanalysen konnten 437 Tiere (44 erkrankte Hunde, 252 gesunde Hunde und 141 Tiere mit unbekanntem Gesundheitsstatus) verwendet werden. Dafür wurde ein Pedigree erstellt, wobei Inzucht- und Anpaarungs-Loops durch den Einbau von Pseudotieren aufgebrochen wurden. Diese Pseudotiere entstanden bei Inzucht-Loops durch Duplikation des jeweiligen gemeinsamen Ahnen und die Vergabe einer bisher in den Pedigrees nicht bekannten Identität. Bei Mehrfachanpaarungen, die zu einer Verkettung von nicht verwandten Tieren führte, wurde analog verfahren. Dieses Pedigree umfasste sämtliche zehn Subfamilien. Die Analysen erfolgten zunächst unter der Annahme von zufällig erhobenen Pedigrees. Weiterhin erfolgte eine Korrektur für die Art der Datenerhebung.

Es wurden folgende Modelle getestet:

Modell 1:

- Keine genetischen Effekte, nur zufallsbedingte Umweltstreuung (μ -Modell)
- Systematische Effekte durch Geschlecht und Alter (μ -Modell, fixer Faktor Geschlecht und

Kovariable Alter bei der Erhebung (linear und quadratisch))

Modell 2:

- Ein-Locus-Modell (autosomal) mit zwei Allelen unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter bei der Erhebung
 - rezessiv
 - dominant
 - willkürlich
- Ein-Locus-Modell mit zwei Allelen unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter bei der Erhebung, wobei für τ_{AB} keine Restriktion auf 0,5 erfolgte

Modell 3:

- Polygenes Modell unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter bei der Erhebung

Modell 4:

- Gemischtes Modell mit Hauptgenwirkung und polygener Komponente unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter bei der Erhebung
 - rezessiver Hauptgeneffekt
 - dominanter Hauptgeneffekt
 - willkürlicher Hauptgeneffekt

Modell 5:

- Allgemeines Modell: in diesem Modell erfolgte keine Restriktion für die Modellparameter, so dass dieses Modell die größtmögliche Varianz erklären kann

Die getesteten Nullhypothesen werden anschließend näher beschrieben:

Modell 1:

H_0 : Identische Mittelwerte für die Eltern- und Nachkommengeneration, kein genetischer Einfluss, nur umweltbedingte Effekte (μ -Modell), bzw. unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter bei der Erhebung

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Frequenz der Genotypen:

$$\psi_{AB} = 1 - \psi_{AA} - \psi_{BB}$$

- Keine Eltern-Nachkommen-Transmission, komplett homogen:

$$\tau_{AA} = \tau_{AB} = \tau_{BB} = q_A, \text{ dabei ist } q \text{ die Frequenz des Allels } A$$

- Kein Hauptgen-, Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{BBw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{BBw}(1) =$$

$$\beta_{AAm}(1) = \beta_{ABm}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- Keine Elterneffekte:

$$\delta_S(0) = -\delta_S(1) = \delta_M(0) = \delta_F(0) = -\delta_M(1) = -\delta_F(1) = 0;$$

(S = Paarungspartner, F = Vater, M = Mutter)

Modell 2:

H₀: Mendel'sche Vererbung, Ein-Locus-Modelle:

2.1. rezessiver Effekt

2.2. dominanter Effekt

2.3. willkürlicher Effekt

Restriktionen:

- Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:

$$\psi_{AA} = q_A^2 \text{ und } \psi_{AB} = 2q_A(1-q_A) \text{ und } \psi_{BB} = (1-q_A)^2, \text{ dabei ist } q \text{ die Frequenz des Allels } A$$

- Vererbung nach Mendel mit den Transmissionswahrscheinlichkeiten für einen autosomalen Erbgang:

$$\tau_{AA} = 1, \tau_{AB} = 0,5, \tau_{BB} = 0$$

- 2.1. rezessiver Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{AAm}(1) = \beta_{ABm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{BBw}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- 2.2. dominanter Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{ABw}(0) = \beta_{BBw}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{ABm}(1) = \beta_{BBm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{AAw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{AAm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- 2.3. willkürlicher Hauptgeneffekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{AAm}(1) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{ABm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{BBw}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- Keine Elterneffekte:

$$\delta_S(0) = -\delta_S(1) = \delta_M(0) = \delta_F(0) = -\delta_M(1) = -\delta_F(1) = 0;$$

(S = Paarungspartner, F = Vater, M = Mutter)

Modell 3:

H₀: Polygenes Modell:

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Frequenz der Genotypen:

$$\Psi_{AB} = 1 - \Psi_{AA} - \Psi_{BB}$$

- Keine Eltern-Nachkommen-Transmission, komplett homogen:

$$\tau_{AA} = \tau_{AB} = \tau_{BB} = q_A, \text{ dabei ist } q \text{ die Frequenz des Allels } A$$

- Kein Hauptgen-, Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{BBw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{BBw}(1) =$$

$$\beta_{AAm}(1) = \beta_{ABm}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- Elterneffekte:

- Gleicher Effekt für Vater und Mutter und Effekt des Paarungspartners:

$$\delta_S(0) = -\delta_S(1) \text{ und } \delta_M(0) = \delta_F(0) = -\delta_M(1) = -\delta_F(1);$$

(S = Paarungspartner, F = Vater, M = Mutter)

Modell 4:

H₀: Gemischtes Modell mit Hauptgen und polygener Komponente

4.1. rezessiver Effekt des Hauptgens

4.2. dominanter Effekt des Hauptgens

4.3. willkürlicher Effekt des Hauptgens

Restriktionen:

- Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:

$$\Psi_{AA} = q_A^2 \text{ und } \Psi_{AB} = 2q_A(1-q_A) \text{ und } \Psi_{BB} = (1-q_A)^2, \text{ dabei ist } q \text{ die Frequenz des Allels } A$$

- Vererbung nach Mendel mit den Transmissionswahrscheinlichkeiten für einen autosomalen Erbgang:

$$\tau_{AA} = 1, \tau_{AB} = 0,5, \tau_{BB} = 0$$

- 4.1. rezessiver Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{AAm}(1) = \beta_{ABm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{BBw}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- 4.2. dominanter Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{ABw}(0) = \beta_{BBw}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{ABm}(1) = \beta_{BBm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{AAw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{AAm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- 4.3. willkürlicher Hauptgeneffekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{AAm}(1) = \beta_{ABw}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{ABm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{BBw}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

- Elterneffekte:

- Gleicher Effekt für Vater und Mutter und Effekt des Paarungspartners:

$$\delta_S(0) = -\delta_S(1) \text{ und } \delta_M(0) = \delta_F(0) = -\delta_M(1) = -\delta_F(1);$$

(S = Paarungspartner, F = Vater, M = Mutter)

Die dargelegten Nullhypothesen wurden anschließend gegen das allgemeine Modell getestet:

Modell 5: Allgemeines Modell

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Frequenz der Genotypen:

$$\Psi_{AA} + \Psi_{AB} + \Psi_{BB} = 1$$

- Willkürliche Transmissionswahrscheinlichkeiten:

$$\tau_{AA}, \tau_{AB}, \tau_{BB}$$

- Willkürlicher Hauptgeneffekt, kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

$$\beta_{AAw}(0) = \beta_{AAm}(0) = \beta_{AAw}(1) = \beta_{AAm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{ABw}(0) = \beta_{ABm}(0) = \beta_{ABw}(1) = \beta_{ABm}(1)$$

$$\text{und } \beta_{BBw}(0) = \beta_{BBm}(0) = \beta_{BBw}(1) = \beta_{BBm}(1);$$

(w = weiblich, m = männlich)

Zunächst wurden sämtliche Hypothesen gegen das allgemeine (saturierte) Modell getestet. Anschließend erfolgte der Vergleich bestimmter Modelle mit dem μ -Modell sowie dem Modell der polygenen Vererbung. Dafür wurden Likelihood-Ratio-Tests durchgeführt. Die Differenz der Anzahl unabhängig geschätzter Parameter beider Modelle ergab die Anzahl der Freiheitsgrade, welche bei der Beurteilung der Teststatistiken berücksichtigt wurde. Das wahrscheinlichste Modell, welches am besten zu den analysierten Daten passte, konnte weiterhin durch das Informationskriterium nach AKAIKE (AIC) charakterisiert werden (AKAIKE 1974):

$$AIC = -2 \ln(\text{maximum likelihood}) + 2 (\text{Zahl der unabhängig geschätzten Parameter})$$

Das Modell mit dem niedrigsten AIC stellte die wahrscheinlichste Hypothese eines Erbgangs dar, wobei jedoch zusätzlich sämtliche Modelle, welche gegenüber dem allgemeinen Modell nicht verworfen werden konnten, ebenfalls berücksichtigt werden müssen.

Da ein monogenes Modell die beste Anpassung an die erhobenen Daten lieferte, wurden die Genotypfrequenzen ermittelt. Für die Genotypen wurden folgende Buchstaben-Symbole gewählt:

- AA: homozygot dominant
- AB: heterozygot
- BB: homozygot rezessiv

Die Genotypen konnten für 486 (Gesamtanzahl der Tiere in den Pedigrees inklusive duplizierter Tiere) Hunde ermittelt werden. Außerdem erfolgte die Bestimmung der Genotypfrequenzen für Gründertiere und Nichtgründertiere, männliche und weibliche Individuen, gesunde und erkrankte Hunde sowie Tiere mit unbekanntem Gesundheitsstatus, Vater- und Muttertiere der untersuchten Nachkommen.

4 ERGEBNISSE

4.1 Diagnostik

4.1.1 Anamnestische, klinisch-neurologische, labordiagnostische und bildgebende Befunde

Fünf Border Terrier wurden bezüglich eines Anfallsgeschehens in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover untersucht. Alle Hunde waren bei Auftritt des ersten Krampfanfalls zwei bis vier Jahre alt und zeigten generalisierte, tonische Krampfanfälle ohne Bewusstseinsverlust, welche vereinzelt pro Jahr zu verzeichnen waren und etwa drei Minuten andauerten. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die diagnostisch erhobenen Befunde.

Tab. 2: Diagnostik der fünf in der Klinik für Kleintiere aufgrund eines Anfallsgeschehens vorgestellten Border Terrier

	Hund 1	Hund 2	Hund 3	Hund 4	Hund 5
Klinische Untersuchung	obB	obB	obB	obB	obB
Neurologische Untersuchung	obB	obB	obB	obB	obB
Labor	AP ggr. ↑, sonst obB	GS ggr. ↑, sonst obB	AP ggr. ↑, sonst obB	obB	GS ggr. ↑, sonst obB
Urin	obB	obB	obB	obB	obB
Rö Thorax/ Abdomen	obB	obB	obB	obB	obB
US Abdomen	obB	obB	-	-	-
EKG	obB	obB	-	-	-
US Herz	obB	obB	-	-	-
EEG	obB	-	-	-	-
Liquor	obB	obB	-	obB	-
CT	obB	-	-	obB	-
Pathohistologische Untersuchung	-	obB	-	-	-

Rö = Röntgen, US = Ultraschall, EKG = Elektrokardiogramm, EEG = Elektroenzephalografie, CT = Computertomografie, obB = ohne besonderen Befund, AP = Alkalische Phosphatase, GS = Gallensäuren, ↑ = erhöht, - = nicht untersucht

Die klinisch-neurologische Untersuchung war stets ohne besonderen Befund. Während zwei Hunde labordiagnostisch eine geringgradig (ggr.) erhöhte Konzentration der Alkalischen Phosphatase im Blut aufwiesen, war bei zwei anderen Hunden eine ggr. Erhöhung der Gallensäuren-Konzentration auffallend. Sämtliche anderen Parameter des Blutbildes, der Blutchemie, des Urins und des Liquor cerebrospinalis lagen innerhalb der Referenzbereiche. Die gesamten röntgenologischen, elektrokardiografischen, sonografischen, elektroenzephalografischen und computertomografischen Untersuchungen waren ebenfalls ohne besonderen Befund. Bei einem Tier wurde eine pathohistologische Untersuchung durchgeführt, die ohne besonderen Befund verlief. Aufgrund der erhobenen Befunde bei diesen Hunden wurde eine idiopathische Epilepsie vermutet.

4.1.2 Metabolisches Screening

Da beim Border Terrier eine ggr. Erhöhung der Gallensäuren vorkommen kann, wurde die metabolische Abklärung ausgeweitet. Die im Hinblick auf das Vorliegen einer spezifischen Stoffwechselerkrankung ermittelten Konzentrationen von organischen Säuren, Purinen und Pyrimidinen im Harn sowie von Aminosäuren in Harn und Serum ergaben in keinem Fall eine Abweichung von der Norm. Sämtliche Werte lagen innerhalb der angegebenen Referenzbereiche. Somit wurde bei keinem der 22 erkrankten Border Terrier ein Hinweis auf die Existenz einer angeborenen Störung des intermediären Stoffwechsels bzw. eines Defektes im Aminosäurestoffwechsel gefunden. Da sich die Konzentration von Glycin stets im Normbereich befand, kann ebenfalls die Diagnose einer nicht-ketotischen Hyperglycinämie ausgeschlossen werden, welche durch das Auftreten von therapieresistenten Krampfanfällen gekennzeichnet ist. Neben dem Ausschluss eines Defektes im Purin- und Pyrimidinstoffwechsel wurde weiterhin bewiesen, dass keine Hyperaminoazidurie und demnach keine tubuläre Schädigung vorliegt.

Im Zuge dieser Untersuchungen wurde das Vorliegen folgender Störungen des Aminosäurenabbaus ausgeschlossen: Tyrosinämie, Alkaptonurie, Maple syrup urine disease, Isovalerialanazidurie, Methylcrotonyl-CoA-Carboxylasemangel, Holocarboxylasemangel, Methylglutaconazidurie, 3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie, β -Ketothiolasemangel, Propionazidurie, Methylmalonazidurie, Malonyl-CoA-Carboxylasemangel, 2-Oxoadipinazidurie, Glutarazidurie Typ I. Weiterhin erfolgte auf diesem Wege der Ausschluss spezifischer Störungen der mitochondrialen Fettsäureoxidation: Mittelkettige-AcylCoA-Dehydrogenasemangel, Kurzkettige-AcylCoA-Dehydrogenasemangel, Langkettige-

HydroxyacylCoA-Dehydrogenasemangel, Ultralangkettige-AcylCoA-Dehydrogenasemangel, Multiple-AcylCoA-Dehydrogenasemangel. Außerdem wurde das Vorliegen weiterer Erkrankungen ausgeschlossen: 4-Hydroxybutyratazidurie, Fumarasemangel, Mevalonazidurie, Morbus Canavan, L-2-Hydroxyglutarazidurie, D-Glyceratazidurie, Hyperoxalurie Typ I und Typ II, Glycerolurie, Oxyprolinurie. Auf diesem Wege ist eine stoffwechselbedingte Ursache für die Krampfanfälle der Border Terrier ausgeschlossen.

4.2 Verbreitung und Charakteristik der Krampfanfälle bei Border Terriern

4.2.1 Auswertung der Fragebögen

Es lagen insgesamt 267 auswertbare Fragebögen mit Informationen über 365 Border Terrier vor. Dabei waren 318 Hunde (87,12%) gesund, und 47 Individuen (12,88%) litten an einem Anfallsgeschehen. Die Prävalenz der Krampfanfälle der Border Terrier dieser Untersuchungsgruppe lag bei etwa 13,1%.

4.2.1.1 Alter

Die in die Studie eingeschlossenen Hunde wurden im Zeitraum von 1986 bis 2000 geboren. Das Alter der mit in die Studie einbezogenen Border Terrier betrug demnach ein bis 15 Jahre. Der Altersdurchschnitt der gesamten Stichprobe lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei ca. 3,73 Jahren. Männliche und weibliche Hunde waren durchschnittlich etwa 3,81 bzw. 3,70 Jahre alt. Die Auflistung der pro Jahrgang geborenen gesamten sowie männlichen und weiblichen Border Terrier der Stichprobe und die Angabe des durchschnittlichen Alters ist in Tabelle 3 dargelegt.

Tab. 3: Verteilung der pro Jahrgang geborenen Border Terrier

Jahrgang	Gesamtzahl der Hunde	%	Männliche Hunde	%	Weibliche Hunde	%
1986	1	0,28	1	0,47	0	0
1989	1	0,28	0	0	1	0,67
1990	4	1,11	4	1,89	0	0
1991	5	1,39	1	0,47	4	2,68
1992	11	3,05	5	2,36	6	4,03
1993	14	3,88	9	4,25	5	3,36
1994	15	4,16	12	5,66	3	2,01
1995	26	7,20	14	6,60	12	8,05
1996	40	11,08	27	12,74	13	8,72
1997	44	12,19	22	10,38	22	14,77
1998	60	16,62	35	16,51	25	16,78
1999	59	16,34	32	15,09	27	18,12
2000	81	22,44	50	23,58	31	20,81
Gesamtzahl	361	100,00	212	100,00	149	100,00
Mittleres Alter in Jahren	3,73		3,81		3,70	

4.2.1.2 Geschlecht

Die Verteilung männlicher und weiblicher Hunde innerhalb der Gesamtpopulation der Border Terrier, der gesamten Stichprobe und des Anteils erkrankter Hunde wird in Tabelle 4 verdeutlicht. Während in der gesamten Population der Border Terrier 51,10% männliche und 48,90% weibliche Individuen zu verzeichnen waren, bestand die Stichprobe neben 149 männlichen Tieren (40,82%) aus 216 weiblichen Hunden (59,18%). Dabei litten 25 (53,19%) männliche und 22 (46,81%) weibliche Tiere an einem Anfallsgeschehen. 124 männliche Individuen und 194 weibliche Tiere waren gesund.

Tab. 4: Geschlechtsverteilung der Border Terrier innerhalb der Gesamtpopulation, der gesamten Stichprobe sowie des Anteils erkrankter Border Terrier der Stichprobe

Geschlechtsverteilung	Population %	Stichprobe %	Erkrankte Tiere der Stichprobe %
Männlich	51,10	40,82	53,19
Weiblich	48,90	59,18	46,81

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der gesamten Stichprobe sowie der männlichen und weiblichen Individuen wird in Abbildung 4 verdeutlicht. In der Abbildung ist ersichtlich, dass junge Tiere in der Stichprobe weitaus zahlreicher vertreten waren.

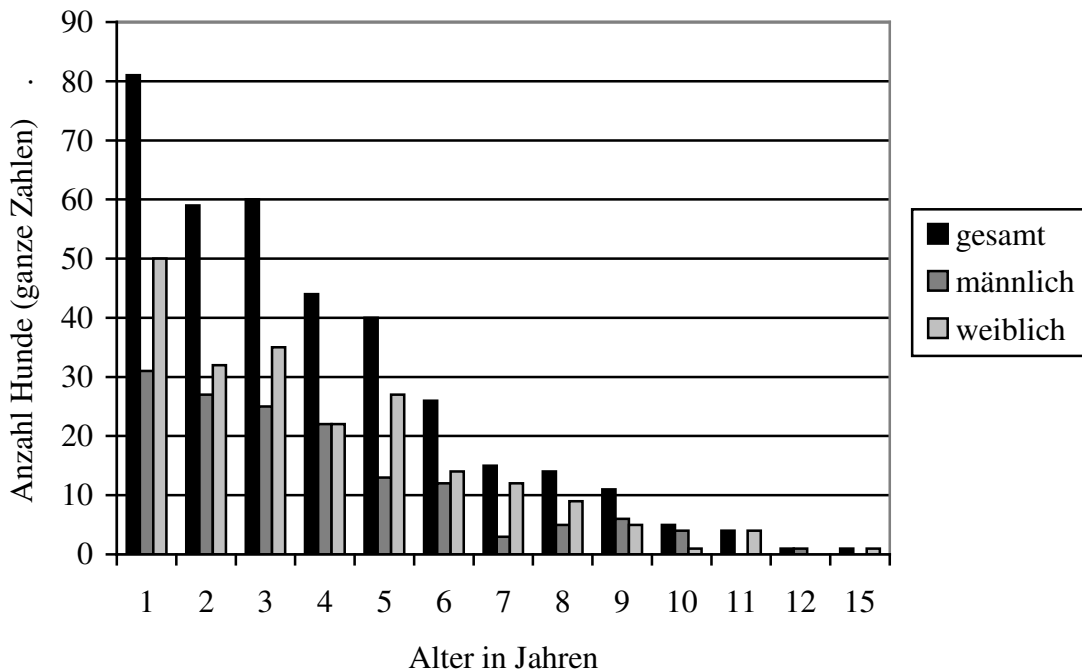


Abb. 4: Darstellung der Alters- und Geschlechtsverteilung der an einem Anfallsgeschehen leidenden Border Terrier

4.2.1.3 Wurfgröße

Die 25 ermittelten Würfe bestanden aus zwei bis sieben Tieren pro Wurf (Tab. 5). Am häufigsten waren Würfe mit fünf Hunden zu verzeichnen (zehn Würfe), während Würfe mit zwei und sieben Tieren jeweils nur einmal auftraten. Würfe mit drei und vier Welpen traten jeweils viermal auf, und fünf Würfe bestanden aus sechs Individuen.

Tab. 5: Verteilung der Anzahl der in die Pedigrees aufgenommenen Border Terrier in den ermittelten Würfen

Wurfgröße	Anzahl der Würfe	%
2	1	4
3	4	16
4	4	16
5	10	40
6	5	20
7	1	4
Gesamtzahl	25	100

Die Mehrzahl der Würfe wies nur ein erkranktes Tier auf (Tab. 6). Lediglich ein Wurf besaß vier erkrankte Individuen.

Tab. 6: Verteilung der erkrankten Border Terrier in den ermittelten Würfen

Erkrankte Tiere pro Wurf	Anzahl der Würfe	%
1	19	76
2	5	20
4	1	4
Gesamtzahl	25	100

4.2.1.4 Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls

Sämtliche Border Terrier erfuhren ihren ersten Krampfanfall im Altersintervall zwischen ein und fünf bzw. mit sieben Jahren. Die Mehrheit der Hunde erlitt den ersten Anfall mit zwei und drei Lebensjahren (Tab. 7). Das durchschnittliche Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls betrug ca. 3,15 Jahre.

Tab. 7: Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls in Jahren bei Border Terriern

Alter bei Auftritt des ersten Anfalls in Jahren	Anzahl der Hunde	%
1	5	10,64
2	12	25,53
3	12	25,53
4	9	19,15
5	8	17,02
7	1	2,13
Gesamtzahl	47	100,00

Abbildung 5 stellt das Alter in Jahren bei Auftritt des ersten Anfalls der 47 an Krampfanfällen leidenden Hunde bei männlichen sowie weiblichen Individuen dar.

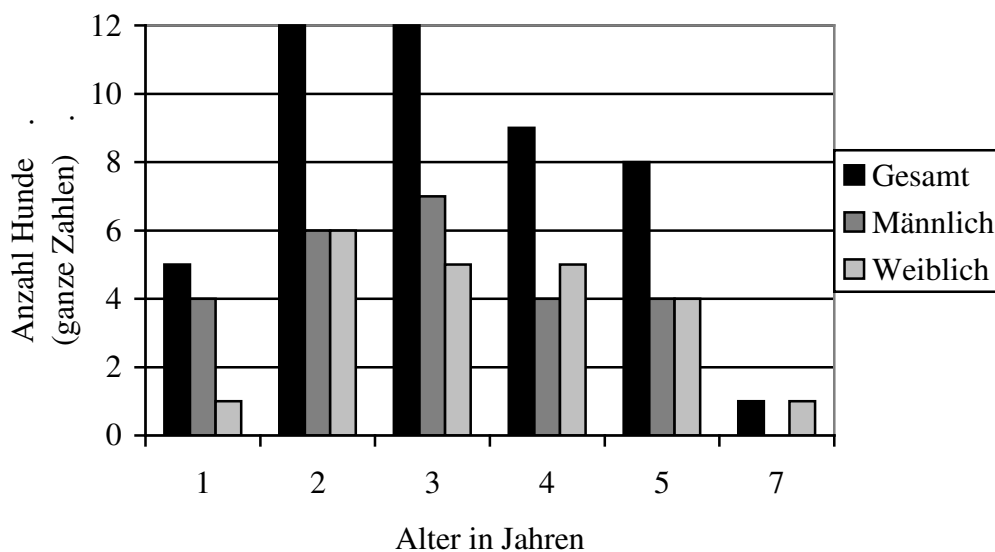


Abb. 5: Darstellung des Alters bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei Border Terriern

Eine kumulative Darstellung des Alters bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei erkrankten Border Terriern liegt in Abbildung 6 vor. Mit 0,9 Jahren litten bereits fünf der betroffenen Hunde (10,64%) an einem Anfallsgeschehen. Bis zu einem Alter von 1,9 Jahren erkrankten weitere 12 Tiere (25,53), so dass insgesamt 17 der betroffenen Hunde (36,17%) Anfälle aufwiesen. Im Alter von 2,9 bzw. 3,9 Jahren waren 29 (61,70%) bzw. 38 (80,85%) der erkrankten Tiere von einem Krampfgeschehen betroffen. Mit 4,9 Jahren wiesen bereits 46

Hunde (97,87%) ein Anfallsgeschehen auf, und mit sieben Jahren litten letztendlich alle 47 (100,00) in die Studie einbezogenen Individuen an Anfällen.

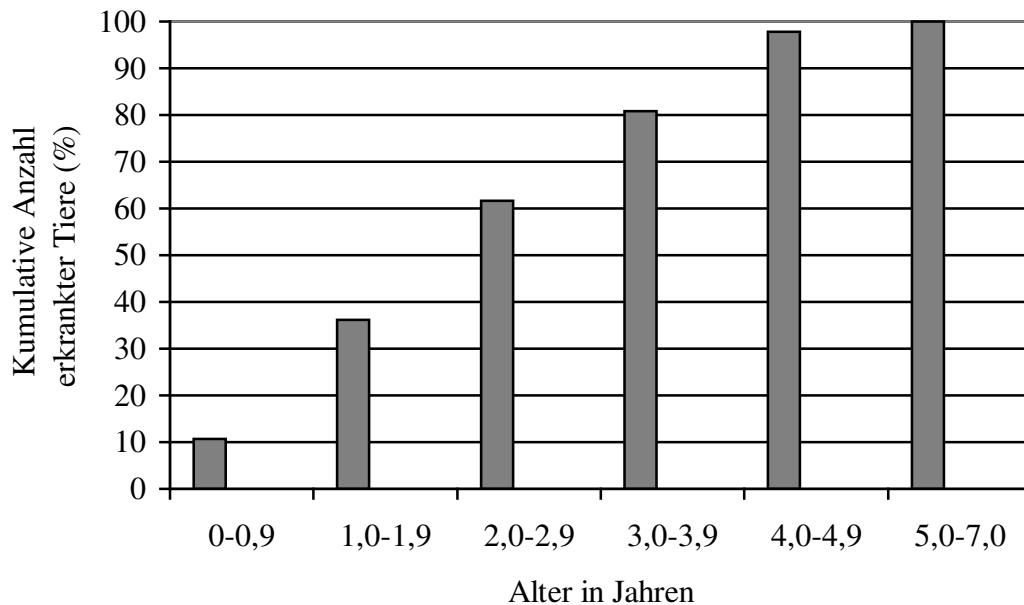


Abb. 6: Kumulative Darstellung des Alters bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei erkrankten Border Terriern (%)

Das Manifestationsalter betrug bei männlichen Individuen vier Jahre und lag bei weiblichen Tieren zwischen vier und fünf Jahren. Eine kumulative Darstellung des Alters bei Auftritt des ersten Krampfanfalls der Border Terrier zur Verdeutlichung des geringen Unterschiedes im Manifestationsalter zeigt Abbildung 7.

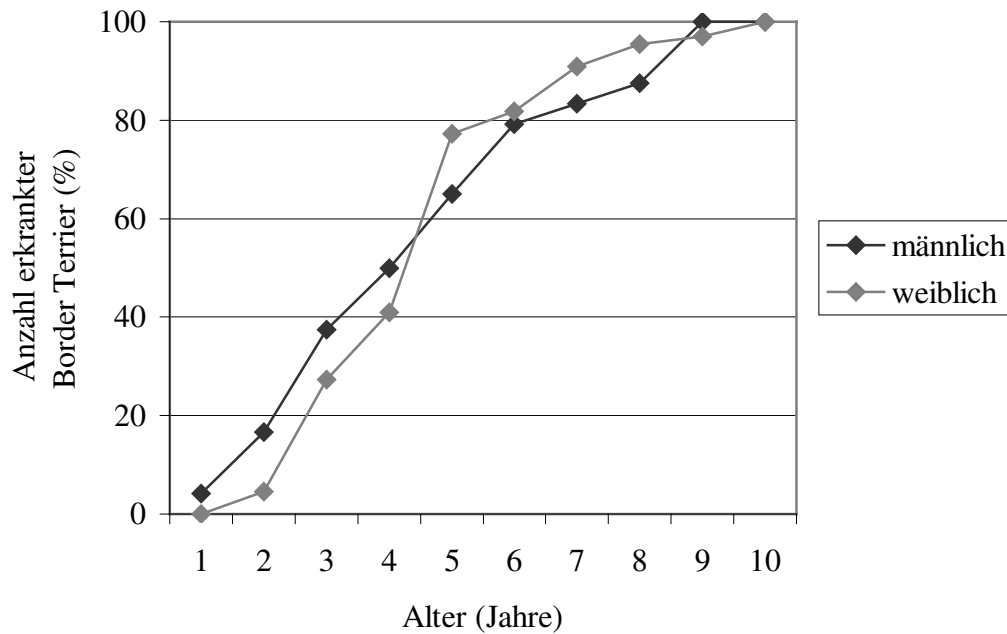


Abb. 7: Kumulative Darstellung des Alters bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei erkrankten männlichen und weiblichen Border Terriern (%)

4.2.1.5 Anfallshäufigkeit

Die Anfallshäufigkeit ist in Tabelle 8 zusammengefasst. Während 33 der 47 erkrankten Hunde (70,21%) vereinzelt pro Jahr Krampfanfälle aufwiesen, waren diese bei 13 Tieren (27,66%) mehrfach pro Monat zu beobachten. Nur ein Border Terrier (2,13%) wies eine sehr hohe Frequenz von mehreren Krampfanfällen pro Woche auf.

Tab. 8: Anfallshäufigkeit der 47 an Krampfanfällen leidenden Border Terrier

Anfallshäufigkeit	Anzahl der betroffenen Hunde	%
Vereinzelt pro Jahr	33	70,21
Mehrfach pro Monat	13	27,66
Mehrfach pro Woche	1	2,13
Gesamtzahl	47	100,00

Die Anfallshäufigkeit der erkrankten Individuen der gesamten Stichprobe sowie der männlichen und weiblichen Hunde ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

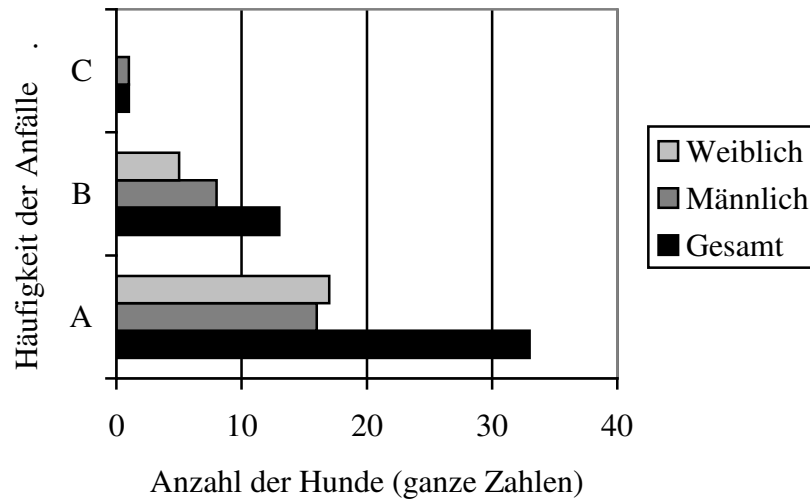


Abb. 8: Darstellung der Anfallshäufigkeit von Krampfanfällen bei Border Terriern

A = Vereinzelte Anfälle pro Jahr

B = Mehrere Anfälle pro Monat

C = Mehrere Anfälle pro Woche

4.2.1.6 Therapie und Diät

Zum Teil erfolgten bezüglich der erkrankten Hunde Therapieversuche in Form der Verabreichung antiepileptischer Medikamente (Phenobarbital) oder von Diäten, wie sie bei schweren Lebererkrankungen empfohlen werden (Tab. 9). Die Tierbesitzer berichteten subjektiv von einer Besserung der Anfallsfrequenz und -stärke. Eine objektive Beurteilung der Anfallsfrequenz vor und nach der Behandlung bzw. der Diät konnte in dieser Studie nicht erfolgen.

Tab. 9: Subjektive Beurteilung der Tierbesitzer: Einsatz von antiepileptischen Medikamenten und Diätetika zur Therapie von Krampfanfällen bei Border Terriern

	Anzahl der Hunde	%
Therapie (Phenobarbital)		
Keine Therapie	33	70,21
Besserung unter Therapie	11	23,41
Keine Besserung unter Therapie	3	6,38
Gesamtzahl	47	100,00
Diät		
Keine Diät	20	42,55
Besserung unter Diät	23	48,94
Keine Besserung unter Diät	4	8,51
Gesamtzahl	47	100,00

Bei 33 (70,21%) bzw. 20 (42,55%) der an einem Anfallsgeschehen leidenden Border Terrier wurde keine medikamentelle Therapie vorgenommen bzw. keine Diät verordnet. Antiepileptika führten bei 11 Tieren (23,41%) zu einer subjektiven Besserung des Gesundheitszustandes des betroffenen Hundes. Drei Border Terrier (6,38%) erfuhren keine klinisch-neurologische Besserung durch eine medikamentelle Therapie. Durch den Einsatz einer Diät konnte bei 23 Hunden (48,94%) eine subjektive Besserung der gesundheitlichen Verfassung erzielt werden, vier Tiere (8,51%) litten weiterhin an rekurrenden Krampfanfällen.

4.2.1.7 Einfluss von Futteraufnahme und Ruhephasen

Der Zusammenhang zwischen den Krampfanfällen und der Futteraufnahme bzw. vorausgegangen Ruhe- oder Schlafphasen spielt für die Anamneseerhebung und die Betrachtung bestimmter Differentialdiagnosen eine entscheidende Rolle. Bei einer knappen Mehrheit waren die Anfälle, laut Tierbesitzern, nicht mit der Futteraufnahme (44,68%), aber mit Schlafphasen (51,06%) korreliert (Tab. 10).

Tab. 10: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern und der Futterraufnahme bzw. vorausgegangenen Ruhephasen

	Anzahl der Hunde	%
Auftreten von Krampfanfällen nach der Futterraufnahme	21	44,68
Auftreten von Krampfanfällen nach Ruhephasen	24	51,06
Kein Zusammenhang	2	4,26
Gesamtzahl	47	100,00

4.2.1.8 Anfallscharakteristik

Die von Besitzern und Züchtern in Form von beantworteten Fragen beschriebene Anfallscharakteristik wurde in Tabelle 11 zusammengestellt.

Tab. 11: Anfallscharakteristik der 47 an Krampfanfällen leidenden Border Terrier

Parameter	Anzahl der Hunde	%
Prodromalstadium/ Aura	13	27,66
Generalisierter Anfall	32	68,09
Fokaler Anfall	15	31,91
Tonische Anfälle	22	46,81
Klonische Anfälle	7	14,89
Tonisch-klonische Anfälle	18	38,30
Cluster	4	8,51
Bewusstlosigkeit während des Anfalls	10	21,28
Urin- und Kotabsatz	8	17,02
Keine Symptome interiktal	46	97,87

13 der 47 untersuchten Hunde (27,66%) zeigten in der Zeit vor dem Krampfanfall Anzeichen bzw. Verhaltensweisen eines Prodromalstadiums oder einer Aura, welche auf einen in Kürze nahenden Anfall hindeuteten. Die Hunde zeigten zunächst Ruhelosigkeit, Verwirrung, Angstäußerungen, drängten sich an die Besitzer und suchten Verstecke auf (Prodromalstadium). Direkt vor Beginn des Anfalls erkannten die betroffenen Border Terrier ihre Besitzer nicht wieder und zeigten Unruhe sowie Angstverhalten (Aura). Weiterhin wurde beurteilt, ob die Tiere generalisierte oder fokale Krampfanfälle entwickelten. Während bei 32 Hunden (68,09%) von generalisierten Krampfanfällen berichtet wurde, waren bei 15 Border

Terriern (31,91%) fokale Anfälle beobachtet worden. Weiterhin wurde ermittelt, dass 22 (46,81) Border Terrier tonische Krampfanfälle zeigten, und sieben (14,89%) Tiere ein rein klonisches Anfallsbild aufwiesen. 18 Hunde (38,30%) litten an tonisch-klonischen Krampfanfällen und führten Ruderbewegungen aus. Es wurde lediglich in vier Fällen (8,51%) von dem Auftreten von Clusteranfällen berichtet. Zusätzlich wurde das Bewusstsein der Tiere beurteilt. Die Mehrheit der Tiere verlor das Bewusstsein nicht, zehn Hunde (21,28%) waren während der Krampfanfälle bewusstlos. Außerdem wurde von Urin- und Kotabsatz während des Andauerns eines Anfalls oder kurz danach berichtet, wobei jedoch nur acht Border Terrier (17,02%) davon betroffen waren. Letztendlich wurde bei 46 der 47 erkrankten Hunde der Stichprobe (97,87%) von Symptomfreiheit in den Intervallen zwischen den Krampfanfällen berichtet (interiktale Phase).

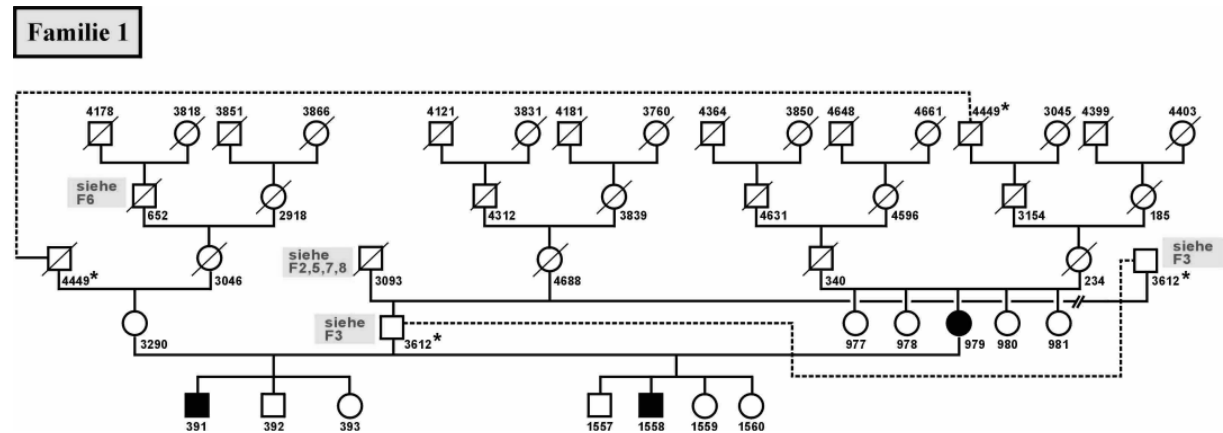
4.2.2 Pedigrees für die Segregationsanalyse

Unter Zuhilfenahme der Angaben bezüglich Eigennamen, Zwingernamen und Zuchtbuchnummer, welche in den Fragebögen vermerkt waren sowie der durch den Klub für Terrier zur Verfügung gestellten Abstammungsdaten, konnten Pedigrees von zehn Subfamilien über mindestens fünf Generationen, bestehend aus 25 Würfen, ermittelt werden. Die 25 ermittelten Würfe bestanden aus zwei bis sieben Tieren. Insgesamt waren 117 Individuen in den 25 Würfen verzeichnet, wovon 31 Tiere an einem Anfallsgeschehen litten. Würfe mit fünf Hunden traten am häufigsten auf, während solche mit zwei und sieben Individuen jeweils nur einmal zu beobachten waren (Tab. 5). Es lagen Würfe mit ein, zwei oder vier erkrankten Tieren vor, wobei ein an einem Anfallsgeschehen leidender Hund am häufigsten auftrat (Tab. 6).

In die zehn miteinander in Verbindung stehenden Subfamilien konnten 31 der 47 erkrankten Border Terrier und zusätzlich 22 der gesunden Hunde eingegliedert werden. Sämtliche Pedigrees, mit Ausnahme der Subfamilien vier und sieben, enthielten mehr als ein erkranktes Individuum. Da die Pedigrees der Subfamilien miteinander in Verbindung standen, traten einige Tiere sowohl innerhalb einer Subfamilie, als auch in verschiedenen Subfamilien mehrfach auf.

Subfamilie eins bestand aus drei Würfen zu drei, vier und fünf Tieren, wobei jeweils nur ein Individuum erkrankt war (Abb. 9). Wurf eins und zwei besaßen denselben Vater, welcher ebenfalls in Subfamilie drei zu verzeichnen war. Wurf zwei ging aus der Anpaarung dieses Vaternieres mit dem erkrankten Hund des dritten Wurfs hervor. Durch mehrfaches Auftreten

derselben Individuen innerhalb einer Subfamilie wurde Inzucht deutlich. Es bestanden familiäre Verbindungen zu diversen anderen Subfamilien.

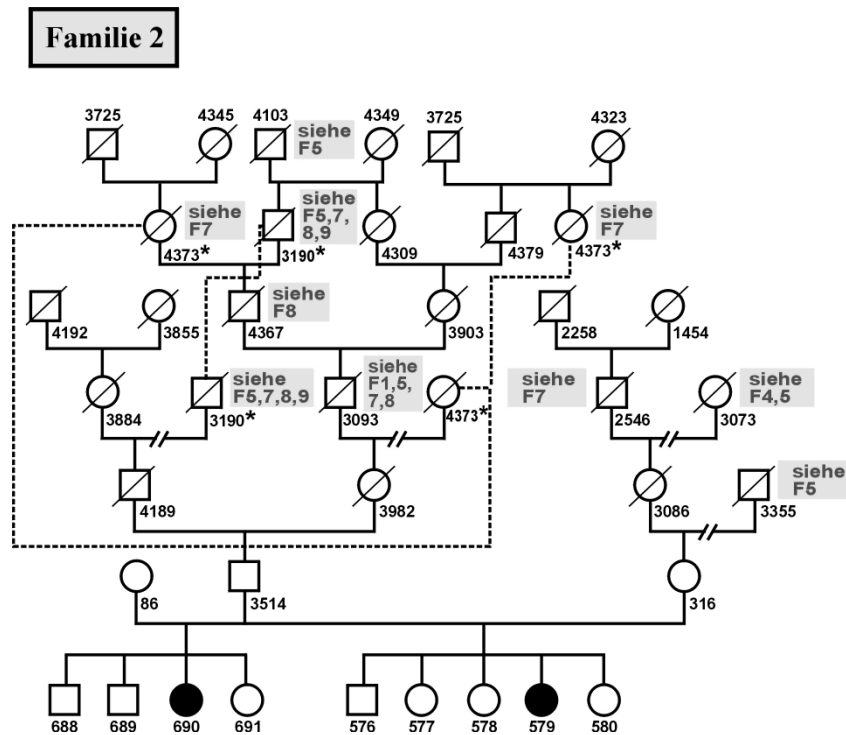


Legende der Abb. 9

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ◻/◊ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 9: Pedigree der Subfamilie 1 mit drei erkrankten Hunden (391, 1558, 979)

Subfamilie zwei wies zwei Würfe mit vier bzw. fünf Individuen auf, wovon jeweils eines erkrankt war (Abb. 10). Beide Würfe besaßen denselben Vater, welcher ebenfalls als männliches Individuum 3190* in den Subfamilien fünf, sieben, acht und neun zu verzeichnen war. Verdeutlicht durch doppeltes Auftreten bestimmter Individuen lag auch in dieser Subfamilie Inzucht vor. Es bestanden Verknüpfungen zu multiplen anderen aufgeführten Subfamilien.

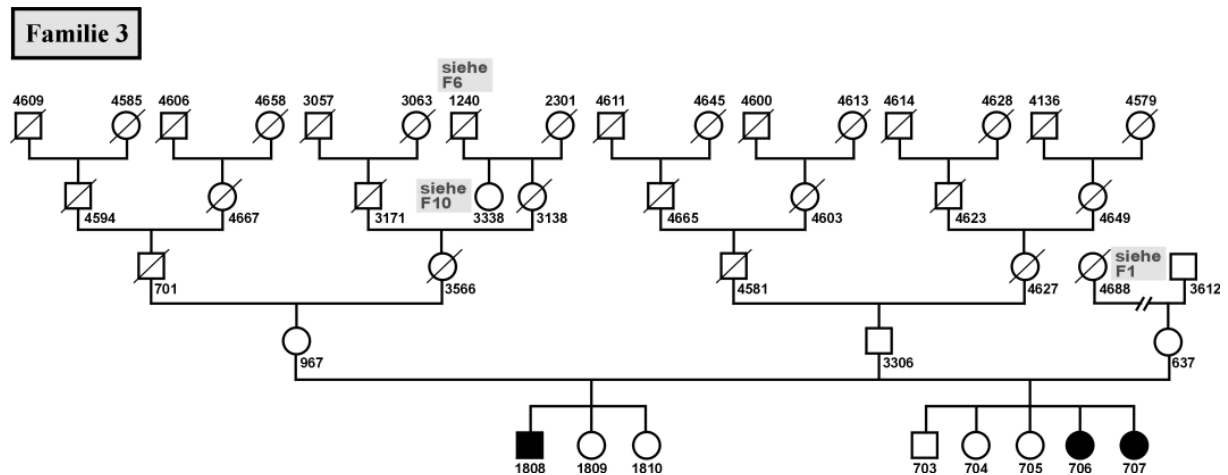


Legende der Abb. 10

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- ● = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ▣ ⊗ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 10: Pedigree der Subfamilie 2 mit zwei erkrankten Hunden (690, 579)

Subfamilie drei bestand ebenfalls aus zwei Würfen, wobei Wurf eins von drei Tieren mit einem erkrankten Hund gebildet wurde (Abb. 11). Der zweite Wurf, welcher denselben Vater besaß, bestand aus fünf Individuen, wovon zwei erkrankt waren. Das Großvaterterrier mütterlicherseits des zweiten Wurfes war mit dem männlichen Individuum 3612 der Subfamilie eins identisch. Es existierte eine Verbindung zu Subfamilie eins, sechs und zehn.

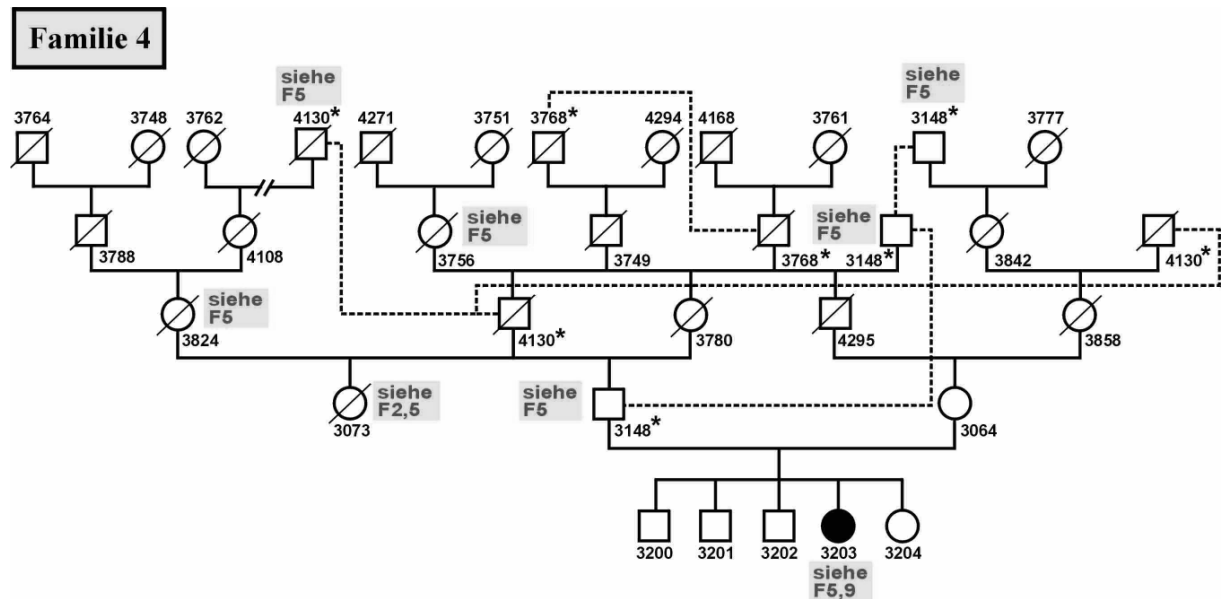


Legende der Abb. 11

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- /○ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 11: Pedigree der Subfamilie 3 mit drei erkrankten Hunden (1808, 706, 707)

17 der 47 erkrankten Individuen konnten nur in einzelne Subfamilien mit jeweils einem erkrankten Tier eingegliedert werden. Während Subfamilie vier mit den Familien zwei und fünf in Verbindung stand, waren sämtliche andere Subfamilien mit nur einem erkrankten Hund, mit Ausnahme der Subfamilie sieben, voneinander unabhängig. Subfamilie vier bestand aus einem Wurf, der neben einem erkrankten Tier auch vier gesunde Individuen enthielt. Das erkrankte Individuum 3203 war ebenfalls in den Subfamilien fünf und neun zu verzeichnen (Abb. 12). Da drei Tiere mehrfach innerhalb dieser Subfamilie auftraten, bestand auch hier Inzucht.



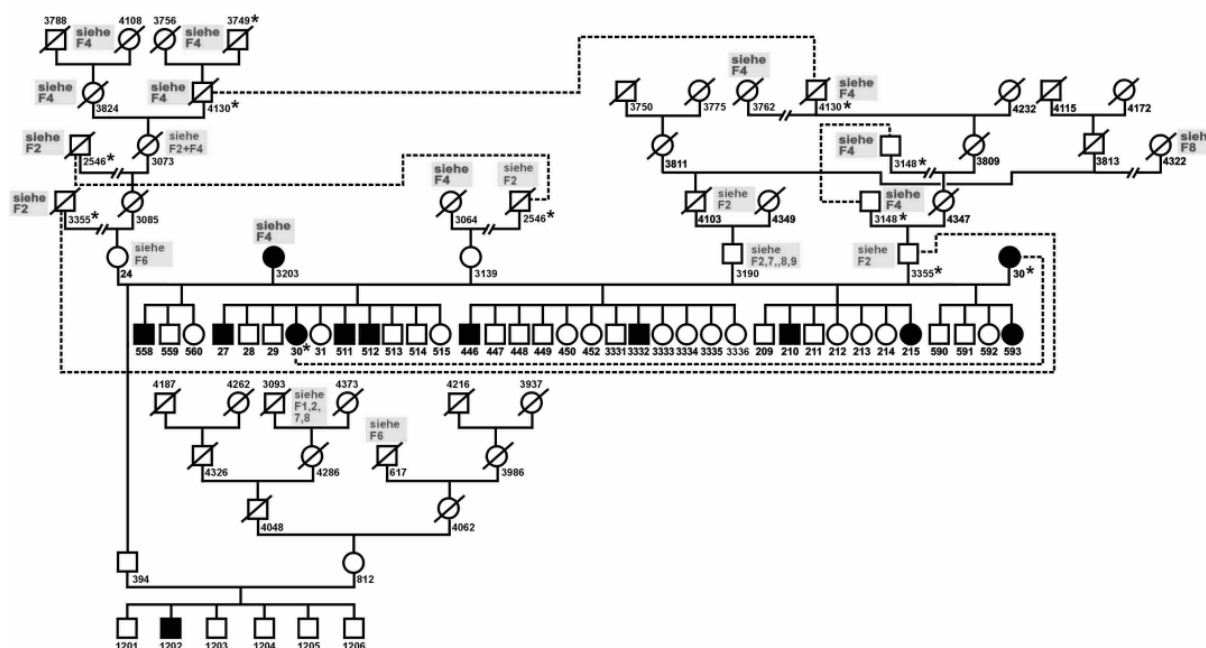
Legende der Abb. 12

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ◻/◊ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 12: Pedigree der Subfamilie 4 mit einem erkrankten Hund (3203)

Subfamilie fünf bildete mit acht Würfen das größte Pedigree (Abb. 13). Der erste Wurf wies ein erkranktes und fünf gesunde Border Terrier auf. Der zweite Wurf bestand aus einem erkrankten Hund und zwei gesunden Tieren. Die Würfe drei und vier wiesen je fünf Tiere auf, wovon jeweils zwei erkrankt waren. Während der fünfte und der sechste Wurf aus je fünf gesunden und einem erkrankten Individuum bestanden, wies Wurf sieben neben zwei an einem Anfallsgeschehen leidenden Tieren fünf gesunde Hunde auf. Wurf acht bestand aus einem erkrankten und drei gesunden Tieren. Die Würfe eins bis sieben besaßen denselben Vater (3190*), welcher ebenfalls in den Subfamilien zwei, sieben, acht und neun zu verzeichnen war. Neben dem Muttertier der Würfe zwei und drei, welches den untersuchten Hund der Subfamilie vier darstellte, war auch die Mutter der Würfe sechs und sieben erkrankt, welche mit einem Individuum des Wurfs zwei identisch war. Es traten einige Tiere mehrfach auf, und es bestanden Verknüpfungen zu mehreren anderen Subfamilien.

Familie 5



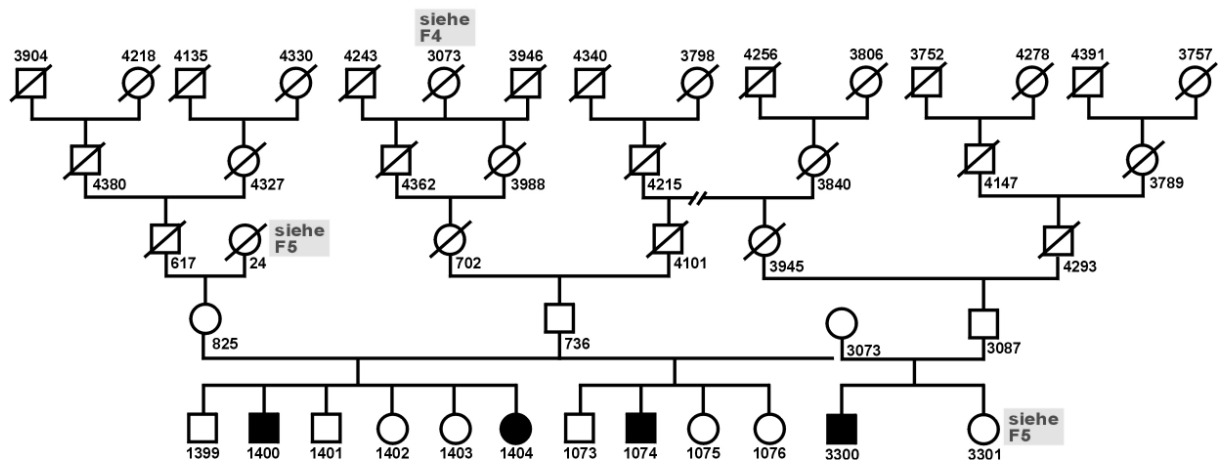
Legende der Abb. 13

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- /○ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 13: Pedigree der Subfamilie 5 mit elf erkrankten Hunden (1202, 558, 27, 30*, 511, 512, 446, 3332, 210, 215, 593) und zwei erkrankten Muttertieren (3203, 30*)

Subfamilie sechs bestand aus drei Würfen zu sechs, vier und zwei Tieren (Abb. 14). Im ersten Wurf waren zwei erkrankte Hunde zu verzeichnen, die anderen beiden Würfe wiesen jeweils ein erkranktes Tier auf. Während die Würfe eins und zwei dasselbe Vatertier besaßen, verzeichneten die Würfe zwei und drei dieselbe Mutter. Es bestand eine Verbindung zu den Subfamilien vier und fünf.

Familie 6

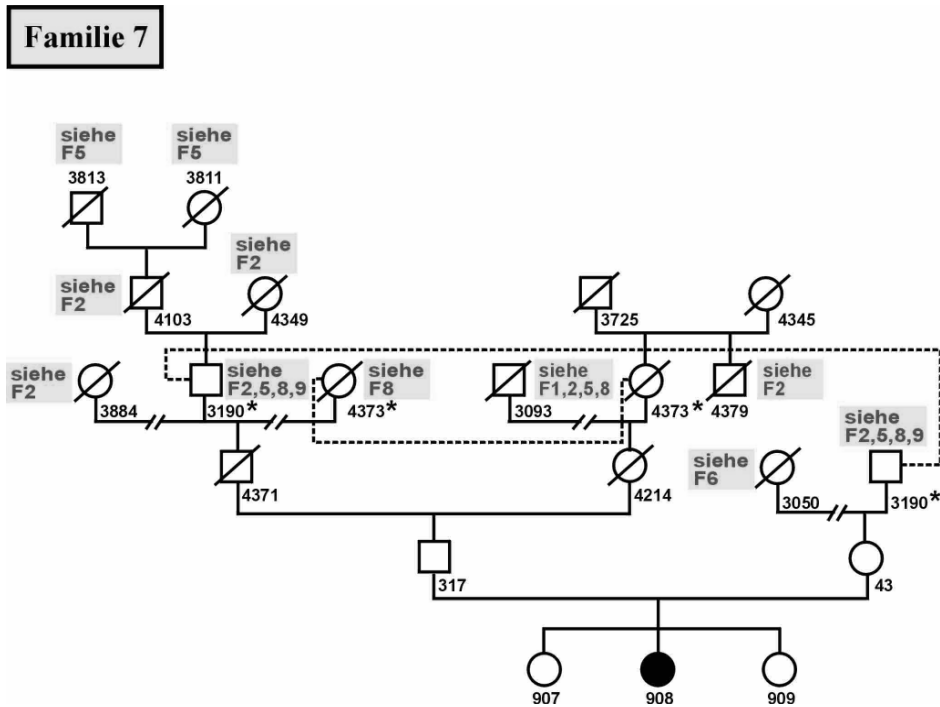


Legende der Abb. 14

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- /○ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 14: Pedigree der Subfamilie 6 mit vier erkrankten Hunden (1400, 1404, 1074, 3300)

In Subfamilie sieben, welche aus einem Wurf mit einem erkrankten Individuum bestand, war durch doppeltes Auftreten bestimmter Tiere ebenfalls Inzucht ersichtlich (Abb. 15). Das männliche Individuum 3190* war als Großvatertertier mütterlicherseits und Urgroßvatertertier väterlicherseits zu verzeichnen, war zusätzlich mit dem Vatertertier der Würfe eins bis sechs der Subfamilie fünf identisch und tauchte weiterhin in den Subfamilien zwei, acht und neun auf. Es bestanden Verbindungen zu den Subfamilien zwei, fünf, sechs, sieben und acht.

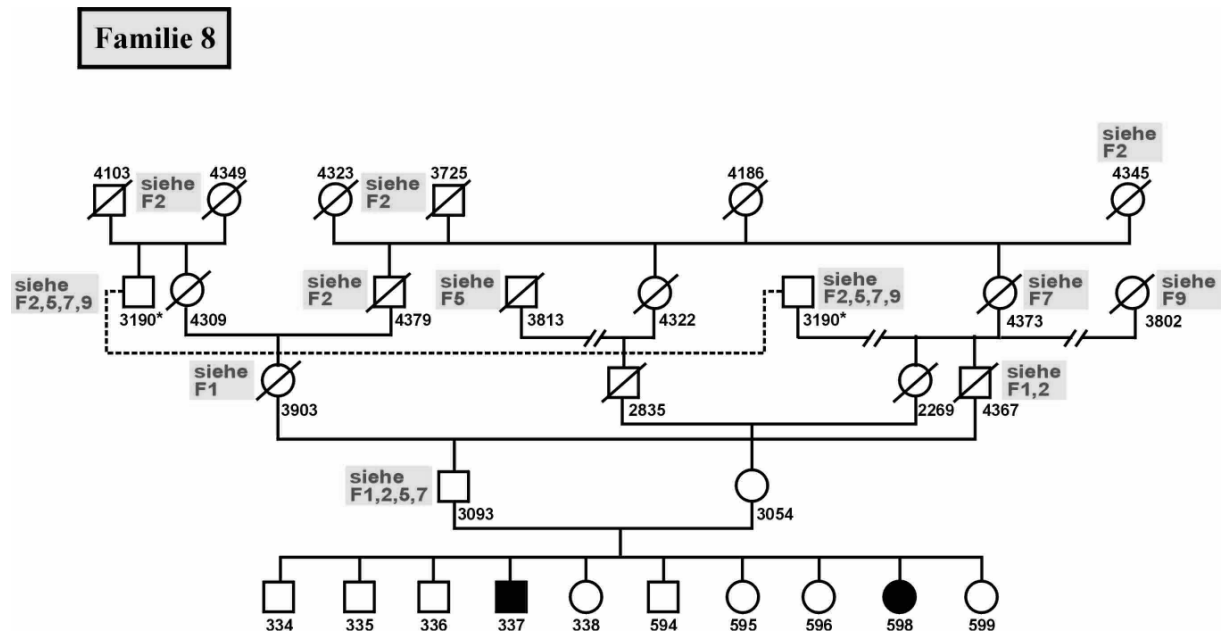


Legende der Abb. 15

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ◻/◊ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 15: Pedigree der Subfamilie 7 mit einem erkrankten Hunden (908)

Subfamilie acht wies zwei Würfe von einem Elternpaar mit jeweils fünf Tieren auf (Abb. 16). In jedem Wurf war ein erkrankter Hund zu verzeichnen. Das männliche Individuum 3190* der Subfamilien zwei, fünf, sieben und neun war auch in der Urgroßelterngeneration mütterlicherseits dieser Subfamilie zu finden. Es bestanden Verbindungen zu diversen anderen Subfamilien.

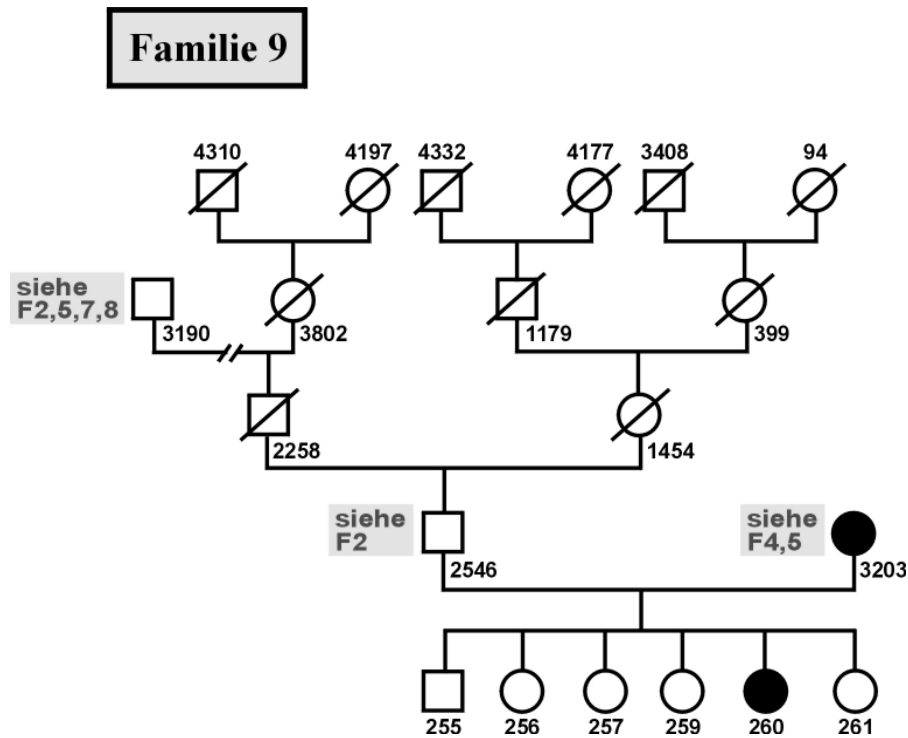


Legende der Abb. 16

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ▨ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- * = doppelt auftretendes Individuum innerhalb eines Pedigrees
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 16: Pedigree der Subfamilie 8 mit zwei erkrankten Hunden (337, 598)

Subfamilie neun, bestehend aus einem Wurf, wies nur einen erkrankten von sechs Hunden auf (Abb. 17). Das Muttertier litt ebenfalls an einem Anfallsgeschehen und war mit dem Muttertier der Würfe zwei und drei der Subfamilie fünf und dem untersuchten Hund der Subfamilie vier identisch. Das männliche Individuum 3190* war in der Urgroßelterngeneration väterlicherseits erneut zu verzeichnen. Es bestanden Verbindungen zu den Subfamilien zwei, vier, fünf, sieben und acht.



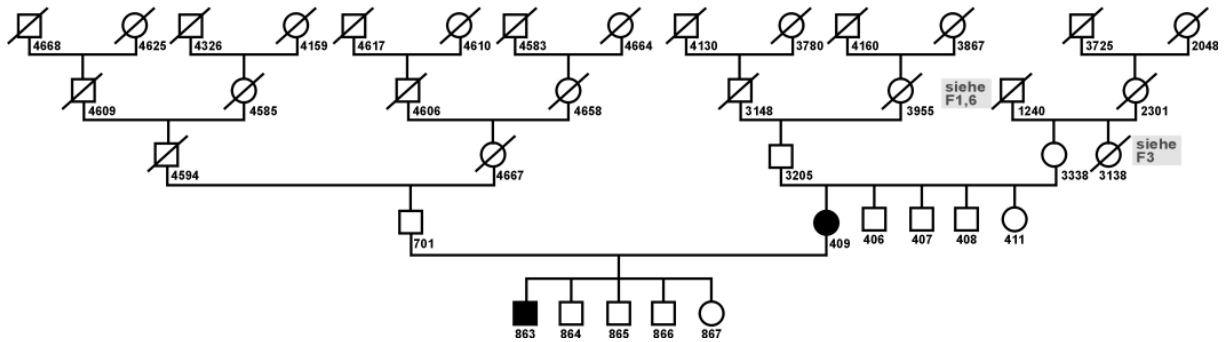
Legende der Abb. 17

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- ◻◊ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 17: Pedigree der Subfamilie 9 mit einem erkrankten Hund (260) und einem erkrankten Muttertier (3203)

Subfamilie zehn wies zwei Würfe aus fünf Tieren auf, welche jeweils ein erkranktes Individuum verzeichneten (Abb. 18). Das Muttertier des ersten Wurfes war gleichzeitig der erkrankte Hund des zweiten Wurfes. Es bestanden Verbindungen zu den Subfamilien eins, drei und sechs.

Familie 10



Legende der Abb. 18

- = männliche Border Terrier
- = weibliche Border Terrier
- = an Krampfanfällen leidende männliche und weibliche Border Terrier
- /○ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- F1-F10 = Subfamilie 1 - Subfamilie 10

Abb. 18: Pedigree der Subfamilie 10 mit zwei erkrankten Hunden (863, 409)

4.3 Statistische Analysen

4.3.1 Inzuchtkoeffizient

Um Tiere mit unbekanntem Gesundheitsstatus zu berücksichtigen, wurde zunächst der Vollständigkeitsindex ermittelt (Tab. 12). Die durchschnittliche Vollständigkeit lag bei etwa 83,32% mit einer Spannweite von 0,00% bis 100,00% bezogen auf fünf Ahnengenerationen. Die Vollständigkeit der Pedigrees für Tiere aus Würfen mit mindestens einem betroffenen Tier bzw. nur nicht betroffenen Tieren lag bei durchschnittlich 84,43% bzw. 83,23%.

Tab. 12: Durchschnittlicher Vollständigkeitsindex (%), Minima und Maxima für alle Border Terrier und Hunde aus Würfen mit mindestens einem betroffenen Tier und nur nicht betroffenen Tieren

Gruppen	N	Vollständigkeitsindex	Min	Max
Gesamt	2594	84,32	0	100,00
Tiere aus betroffenen Würfen	195	84,43	0	100,00
Tiere aus nicht betroffenen Würfen	2399	83,23	0	100,00

N = Anzahl der Hunde, Min = Minimum, Max = Maximum

Der durchschnittliche Inzuchtkoeffizient lag bei 3,85%, mit einer Schwankungsbreite von 0,00% bis 35,16%. Für die Hunde aus betroffenen bzw. nicht betroffenen Würfen lagen die durchschnittlichen Inzuchtkoeffizienten bei 4,27% bzw. 3,12% (Tab. 13). Der Inzuchtkoeffizient von Tiere betroffener Würfe war nicht signifikant größer als jener von Tieren nicht betroffener Würfe. Nach Korrektur auf den Vollständigkeitsindex betrug der Inzuchtkoeffizient für Tiere aus betroffenen Würfen 5,06% und für Hunde aus nicht betroffenen Würfen 3,75%.

Tab. 13: Mittlere Inzuchtkoeffizienten (%) mit Standardabweichungen, Minima und Maxima für alle Border Terrier und Hunde aus betroffenen und nicht betroffenen Würfen

Gruppen	N	F±S	Min	Max
Gesamt	2594	3,85 ± 6,21	0	35,16
Tiere aus betroffenen Würfen	195	4,27 ± 7,30	0	34,77
Tiere aus nicht betroffenen Würfen	2399	3,12 ± 5,12	0	35,16

N = Anzahl der Hunde, F±S = Inzuchtkoeffizient mit Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Ein Inzuchtkoeffizient zwischen 0% und 5% war bei 65,5% der Tiere zu verzeichnen. Einen Inzuchtkoeffizienten zwischen 5% und 20% bzw. zwischen 20% und 40% wiesen 31,5% bzw. 3,0% der Hunde auf.

4.3.2 Analyse von systematischen Einflussfaktoren

Die Varianzanalyse zeigte, dass der Effekt des Inzuchtkoeffizienten auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern nicht signifikant verschieden von Null war ($p \geq 0,05$). Geschlecht und Alter hatten jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern (Tab. 14). Eine Regression des Alters innerhalb Geschlecht konnte unberücksichtigt bleiben, da dadurch nur unwesentlich zusätzliche Varianz erklärt wurde.

Tab. 14: Varianzanalyse für die systematischen Einflussfaktoren auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern

Systematische Einflussfaktoren	FG	χ^2	p
Geschlecht	1	4,12	0,0423
Inzuchtkoeffizient - linear	1	0,14	0,7112
Inzuchtkoeffizient - quadratisch	1	0,75	0,3868
Alter - linear	1	19,40	0,0001
Alter - quadratisch	1	13,93	0,0002

FG = Freiheitsgrade, χ^2 = Chi-Quadrat, p = Signifikanz

4.3.3 Heritabilitätsschätzung

Die additiv-genetische Varianz und die Residualvarianz in dem linearen Modell betragen $\sigma_a^2 = 0,057$ mit einem Standardfehler von 0,054 und $\sigma_e^2 = 0,045$ mit einem Standardfehler von 0,033, was in einer geschätzten Heritabilität von $h^2 = 0,506$ mit einem Standardfehler von 0,135 resultierte. Der relative Anteil der Varianz zufälliger Einflussfaktoren an der Gesamtvarianz ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tab. 15: Relativer Anteil der Varianzkomponenten an der Gesamtvarianz und deren Standardfehler bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen bei Border Terriern

Varianzursache	Relativer Anteil an der Gesamtvarianz	Standardfehler
Zwinger	0,056	0,035
Mutter	0,040	0,044
Wurf	$0,273 \times 10^{-9}$	$0,354 \times 10^{-5}$
Additiv-genetische Effekte	0,506	0,135
Rest	0,397	0,115

4.3.4 Komplexe Segregationsanalyse

Es wurden zwei verschiedene Datenmaterialien mittels komplexer Segregationsanalysen untersucht. Zunächst wurden an Krampfanfällen leidende Border Terrier als zufällig aus der Population gezogen betrachtet. In den weiteren Analysen erfolgte dann eine Korrektur im Hinblick auf die Erhebung einer nicht zufälligen Stichprobe. Sämtliche Segregationsanalysen berücksichtigten den signifikanten Einfluss von Geschlecht und Alter (linear und quadratisch). Die Regression des Alters innerhalb Geschlecht zeigte, dass sich die Modelle nur unwesentlich unterschieden und daher nicht signifikant mehr Varianz erklärt wurde. Tabelle 16 zeigt den Vergleich des μ -Modells unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter (linear und quadratisch) mit dem einfachen μ -Modell, dem μ -Modell unter Berücksichtigung des Geschlechts (linear) und dem μ -Modell unter Berücksichtigung des Alters (linear und quadratisch). Sämtliche Modelle konnten im Vergleich mit dem μ -Modell unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter (μ -Modell 1) signifikant ausgeschlossen werden, weshalb dieses bei allen folgenden Segregationsanalysen verwendet wurde.

Tab. 16: Vergleich der μ -Modelle

Getestete Hypothese	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum μ -Modell 1		
				χ^2	FG	p
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	-	-	-
μ -Modell 0	1	254,661	256,661	15,600	3	0,001
μ -Modell 2	2	250,264	254,264	11,203	2	0,004
μ -Modell 3	3	243,258	249,258	4,197	1	0,040

μ -Modell 1: Berücksichtigung von Geschlecht und Alter (linear und quadratisch)

μ -Modell 0: Keine Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

μ -Modell 2: Berücksichtigung von Geschlecht

μ -Modell 3: Berücksichtigung von Alter (linear und quadratisch)

4.3.4.1 Komplexe Segregationsanalyse unter Annahme einer zufälligen Stichprobe

Die komplexe Segregationsanalyse zeigte, dass eine rein zufallsbedingte Umweltstreuung (μ -Modell) die Daten nicht ausreichend erklärte und deshalb mittels des Log-Likelihood-Quotienten-Tests signifikant abgelehnt werden konnte ($p < 0,05$). Das Modell der polygenen Vererbung erklärte ebenfalls zu wenig Streuung in den Daten und wurde im Vergleich mit dem allgemeinen Modell ebenfalls signifikant abgelehnt ($p < 0,05$). Weiterhin wurden die gemischten Modelle mit dominantem und rezessivem Hauptgen sowie das monogen-dominante Modell signifikant ausgeschlossen ($p < 0,05$). Somit stellten die Modelle der monogen-rezessiven bzw. monogen-willkürlichen Vererbung und das gemischte Modell mit willkürlichem Hauptgen eine ausreichende Erklärungshypothese für die Vererbung der Krampfanfälle der Border Terrier dar (Tab. 17). Diese Modelle zeigten keinen signifikanten Unterschied zum allgemeinen Modell und konnten daher nicht ausgeschlossen werden ($p > 0,05$). Die niedrigste Differenz bezüglich der Schätzwerte der maximierten Log-Likelihoodfunktion (-2 lnL) zu dem allgemeinen Modell und damit die beste Anpassung an die Daten erzielte das Modell der gemischten Vererbung mit willkürlichem Hauptgen ($\chi^2 = 4,744$, $p = 0,192$). Das Informationskriterium nach AKAIKE (AIC) berücksichtigt zusätzlich die Anzahl der geschätzten Parameter, wobei das Modell mit dem kleinsten AIC die wahrscheinlichste Hypothese eines Erbgangs mit möglichst wenig geschätzten Parametern kennzeichnet. Das monogen-rezessive Modell wies in den vorliegenden Segregationsanalysen das kleinste AIC (AIC = 225,030) von allen Modellen auf, weshalb dieses die Daten der

Pedigrees unter Berücksichtigung der Anzahl geschätzter Parameter besser als sämtliche anderen Modelle erklärte. Das Vorliegen des monogen-willkürlichen und des gemischt-willkürlichen Modells ist sehr unwahrscheinlich, da sich diese kaum von dem monogen-rezessiven Modell unterscheiden. Aufgrund des sehr geringen Varianzanteils der polygenen Komponente kommt den gemischten Modellen keine praktische Bedeutung zu.

Tab. 17: Komplexe Segregationsanalyse mittels rezessiver Logit-Modelle für das Auftreten des Anfallsgeschehens der Border Terrier unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

Getestete Hypothese	FG	-2 lnL	AIC	<u>Vergleich zum allgemeinen Modell</u>		
				χ^2	FG	p
Allgemeines Modell	10	208,058	228,058	-	-	-
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	31,003	7	<0,001
Monogen dominant	6	220,076	232,076	12,018	5	0,035
Monogen rezessiv	6	213,030	225,030	4,972	5	0,419
Monogen willkürlich	7	213,030	227,030	4,972	4	0,290
Polygenes Modell	5	232,898	242,898	24,840	6	<0,001
Gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	7	219,350	233,350	11,292	4	0,023
Gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	7	219,076	233,076	11,018	4	0,026
Gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	8	212,802	228,802	4,744	3	0,192

FG = Freiheitsgrad, -2 lnL = -2 x log Likelihoodfunktion, AIC = Informationskriterium nach AKAIKE, $\chi^2 = \chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Test-Statistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der verglichenen Modelle, p = Signifikanz, p ≤ 0,05 = signifikant

Anschließend erfolgte der Vergleich der Modelle der monogenen und polygenen Vererbung mit dem umweltbedingten Modell (Tab. 18), welcher die signifikante Überlegenheit der monogenen und polygenen Modelle gegenüber dem μ -Modell 1 zeigte. Das Modell mit nur umweltbedingter Streuung erklärte signifikant weniger Streuung als die verglichenen Hypothesen. Dadurch wurde der Einfluss durch eine zufällige Umweltstreuung ohne die Anwesenheit genetischer Effekte weiterhin signifikant ausgeschlossen ($p < 0,05$).

Tab. 18: Vergleich des μ -Modells 1 mit den monogenen und polygenen Modellen unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

Getestete Hypothese	FG	-2 lnL	AIC	<u>Vergleich zum monogenen/ polygenen Modell</u>		
				χ^2	FG	p
Monogen dominant	6	220,076	232,076	-	-	-
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	26,031	2	<0,001
Monogen rezessiv	6	213,030	225,030	-	-	-
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	18,985	2	<0,001
Monogen willkürlich	7	213,030	227,030	-	-	-
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	26,031	3	<0,001
Polygenes Modell	5	232,898	242,898	-	-	-
μ -Modell 1	4	239,061	247,061	6,163	1	0,013

FG = Freiheitsgrad, -2 lnL = -2 x log Likelihoodfunktion, AIC = Informationskriterium nach AKAIKE, $\chi^2 = \chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Test-Statistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der verglichenen Modelle, p = Signifikanz, $p \leq 0,05$ = signifikant

Weiterhin wurden die Modelle der gemischten Vererbung mit dem polygenen Modell verglichen (Tab. 19). Auf diesem Wege konnte geprüft werden, welche Modellkomponenten zu der Modellanpassung am meisten beitragen. Der Vergleich der Teststatistiken zeigte, dass die Hypothese des polygenen Modells im Vergleich zu sämtlichen Hypothesen der gemischten Vererbung signifikant abgelehnt werden konnte ($p < 0,05$). Dadurch wurde erneut bestätigt, dass dem Anfallsgeschehen der Border Terrier kein polygener Erbgang zugrunde liegt. Eine Hauptgenkomponente konnte nicht ausgeschlossen werden.

Tab. 19: Vergleich des polygenen Modells mit den gemischten Modellen unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

Getestete Hypothese	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum gemischten Modell		
				χ^2	FG	p
Gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	7	219,350	233,350	-	-	-
Polygenes Modell	5	232,898	242,898	13,548	2	0,001
Gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	7	219,076	233,076	-	-	-
Polygenes Modell	5	232,898	242,898	13,822	3	0,003
Gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	8	212,802	228,802	-	-	-
Polygenes Modell	5	232,898	242,898	20,096	2	<0,001

FG = Freiheitsgrad, -2 lnL = -2 x log Likelihoodfunktion, AIC = Informationskriterium nach AKAIKE, $\chi^2 = \chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Test-Statistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der verglichenen Modelle, p = Signifikanz, p ≤ 0,05 = signifikant

Anschließend erfolgte der Vergleich verschiedener Modelle miteinander zum Ausschluss bestimmter Hypothesen. Der Vergleich des monogen-rezessiven mit dem monogen-willkürlichen Modell (p = 1,000) führte nicht zum Ausschluss der genannten Hypothese. Weiterhin konnte das monogen-willkürliche Modell (p = 0,633) im Vergleich mit dem Modell der gemischten Vererbung mit willkürlichem Hauptgen nicht ausgeschlossen werden. Das monogen-dominante Modell konnte im Vergleich mit dem monogen-willkürlichen Modell signifikant ausgeschlossen werden (p = 0,008). Weiterhin wurden die Modelle der gemischten Vererbung mit dominantem (p = 0,011) und rezessivem (p = 0,012) Hauptgen im Vergleich zu jenem mit willkürlichem Hauptgen signifikant ausgeschlossen. Zusammenfassend konnte erneut die Existenz des monogen-rezessiven bzw. -willkürlichen Modells sowie des Modells der gemischten Vererbung mit willkürlichem Hauptgen nicht ausgeschlossen werden. Da sich

das Modell der gemischten Vererbung kaum von dem monogen-rezessiven Modell unterschied, und das rezessive Modell den Datensatz sehr gut erklärt, ist von einem monogen-rezessiven Erbgang auszugehen.

Zur weiteren Bestätigung einer monogen-rezessiven Vererbung wurden die Schätzwerte für die Penetranz der monogenen Modelle verglichen. Die Penetranzen des rezessiven und des willkürlichen Modells waren, wie auch die Genotypenfrequenzen, identisch. Der Vergleich des Modells, in dem τ_{AB} geschätzt wurde, mit dem Modell der monogen-rezessiven Vererbung (Tab. 20) ergab keine signifikanten Unterschiede ($p = 1,000$), wodurch eine monogen-rezessive Segregation der Krampfanfälle der Border Terrier nach den Mendel'schen Gesetzen der Vererbung bestätigt werden konnte.

Tab. 20: Vergleich des τ_{AB} Modells mit dem Modell der monogen-rezessiven Vererbung unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

Getestete Hypothese	-2 lnL	AIC	<u>Vergleich zum monogen-rezessiven Modell</u>		
			χ^2	FG	p
Monogen rezessiv	213,030	225,030	-	-	-
Modell τ_{AB} rezessiv	213,030	227,030	0,000	1	1,000

FG = Freiheitsgrad, -2 lnL = -2 x log Likelihoodfunktion, AIC = Informationskriterium nach AKAIKE, $\chi^2 = \chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Test-Statistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der verglichenen Modelle, τ_{AB} = Transmissionswahrscheinlichkeit, p = Signifikanz, $p \leq 0,05$ = signifikant

4.3.4.2 Komplexe Segregationsanalyse unter Annahme einer nicht zufälligen Stichprobe

Die Berücksichtigung einer nicht zufälligen Auswahl der Hunde (Ascertainment-Korrektur) ergab ähnliche Ergebnisse wie die Analyse der zufälligen Stichprobe (Tab. 21). Erneut konnte das polygene Modell und zusätzlich das monogen-dominante Modell signifikant ausgeschlossen werden ($p < 0,05$). Die Signifikanzen des Vergleichs des allgemeinen Modells mit dem μ -Modell und dem gemischt-dominanten Modell waren grenzwertig. Die niedrigste Differenz bezüglich der Schätzwerte der maximierten Log-Likelihoodfunktion (-2 lnL) zu dem allgemeinen Modell und damit die beste Anpassung an die Daten erzielte erneut das

Modell der gemischten Vererbung mit willkürlichem Hauptgen ($\chi^2 = 5,393$, $p = 0,145$). Das AIC des monogen-rezessiven Modells wies wiederum den kleinsten Wert auf (AIC = 71,973) und erklärte somit die Streuung der zugrunde liegenden Daten mit dem geringsten Parametersatz am besten.

Tab. 21: Komplexe Segregationsanalyse für das Auftreten des Anfallsgeschehens der Border Terrier unter Berücksichtigung einer nicht zufälligen Auswahl der Hunde unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

Getestete Hypothese	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum allgemeinen Modell		
				χ^2	FG	p
Allgemeines Modell	10	51,503	71,503	-	-	-
μ -Modell 1	4	65,419	73,419	13,916	7	0,053
Monogen dominant	6	62,677	74,677	11,174	5	0,048
Monogen rezessiv	6	59,973	71,973	8,470	5	0,132
Monogen willkürlich	7	59,481	73,481	7,978	4	0,092
Polygenes Modell	5	65,024	75,024	13,521	6	0,035
Gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	7	60,800	74,800	9,297	4	0,054
Gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	7	58,420	72,420	6,917	4	0,140
Gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	8	56,896	72,896	5,393	3	0,145

FG = Freiheitsgrad, -2 lnL = -2 x log Likelihoodfunktion, AIC = Informationskriterium nach AKAIKE, $\chi^2 = \chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Test-Statistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der verglichenen Modelle, p = Signifikanz, $p \leq 0,05$ = signifikant

Die Genotypfrequenzen sind in Tabelle 22 dargestellt. Erwartungsgemäß besaß die Mehrheit der erkrankten Tiere den Genotypen BB (homozygot rezessiv), wodurch sich eine Penetranz

von 99,01% ergab. Die Mehrheit der gesunden Tiere (61,47%) wies den heterozygoten Genotypen AB auf und war somit Anlageträger. Gesunde Tiere wiesen weiterhin einen homozygot rezessiven (BB) Genotypen zu 11,28% auf, was in einer Expressivität von 88,72% resultierte.

Tab. 22: Darstellung der Genotypfrequenzen für AA, AB und BB (%) und der Allelfrequenzen für B unter Berücksichtigung von Geschlecht und Alter

	N	<u>Genotypfrequenzen (%)</u>			<u>Allelfrequenz (%)</u>
		AA	AB	BB	B
Gesamtheit	486	20,97	50,70	28,33	53,23
Gründertiere	186	21,78	51,16	27,06	52,02
Nichtgründertiere	300	20,47	50,41	29,12	53,96
Männliche Tiere	189	20,52	50,97	28,51	53,39
Weibliche Tiere	297	21,26	50,52	28,22	53,12
Gesunde Tiere	227	27,25	61,47	11,28	33,59
Erkrankte Tiere	48	0,00	0,99	99,01	99,50
Tiere mit unbekannt Gesundheitsstatus	211	18,99	50,42	30,59	55,31
Vatertiere der untersuchten Nachkommen	81	18,92	57,20	23,88	48,87
Muttertiere der untersuchten Nachkommen	129	21,38	51,30	27,32	52,27

N = Anzahl der in die Berechnung einbezogenen Tiere, AA, AB, BB = Genotypfrequenzen homozygot dominanter, heterozygoter und homozygot rezessiver Tiere in %, B = Allelfrequenz für B in %

5 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde aufgrund des vermehrten Auftretens von Krampfanfällen bei Border Terriern in Deutschland neben der Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes die Genetik der Anfälle bei dieser Hunderasse untersucht. In Form einer Fragebogenaktion wurde die Prävalenz der Krampfanfälle bei Border Terriern in Deutschland geschätzt sowie eine Evaluierung des Anfallscharakters vorgenommen. Weiterhin wurde der Effekt systematischer Einflussfaktoren auf das Auftreten der Krampfanfälle bei Border Terriern geschätzt. Anhand der Pedigrees von an Krampfanfällen leidenden Hunden und Segregationsanalysen konnte ermittelt werden, dass diese Erkrankung erblich ist und einem monogen-rezessiven Erbgang unterliegt.

5.1 Klinik

Epileptische Anfälle werden in generalisierte und fokale (einfach und komplex fokal) Krampfanfälle sowie fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation unterteilt und können symptomatischen oder idiopathischen Ursprungs sein (ILAE 1981; ILAE 1989; PODELL 1999). Border Terrier zeigten generalisierte und fokale Anfälle in einem Verhältnis von etwa 70% zu 30%. Bei der Mehrheit der Hunde (fast 50%) dominierte ein tonisches Anfallsbild. Vergleichsweise zeigen English Springer Spaniels zu 47% generalisierte und zu 53% Krampfanfälle mit fokalem Beginn (PATTERSON et al. 2005). Ähnlich wie die Border Terrier haben auch Dackel, Pudel und andere Terrierrassen häufig generalisierte, tonische Anfälle. Im Gegensatz dazu treten bei Golden Retrievern, Labrador Retrievern, Berner Sennenhunden und Irischen Wolfshunden zwar ebenfalls hauptsächlich generalisierte Krampfanfälle mit Bewusstseinsverlust, jedoch tonisch-klonischer Art, in Erscheinung (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; CASAL et al. 2006). 79% aller Hunde einer untersuchten Vizsla Population hatten fokale Anfälle, zum Teil mit sekundärer Generalisation (PATTERSON et al. 2003). 28% der Border Terrier wiesen vor dem Anfall Anzeichen eines Prodromalstadiums oder einer Aura auf. Diese Beobachtung wurde auch bei der Untersuchung von Golden- und Labrador Retriever Populationen gemacht (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998). Da die Charakterisierung der Krampfanfälle von Border Terriern in dieser Studie aufgrund der Beschreibung des Anfallsbildes von Seiten der Besitzer häufig stark subjektiv ist, müssen die in dieser Studie dargelegten Angaben kritisch diskutiert werden. Für einen Tierbesitzer ist es häufig extrem schwierig zu beurteilen, ob das

Tier während des Anfalls bewusstlos ist, und wie lange ein Anfall angedauert hat. Sehr einfach war jedoch festzustellen, dass Border Terrier ein generalisiertes, tonisches Anfallsbild haben. Die Besitzer beschrieben, dass die Tiere „steif“ sind, keine Laufbewegungen machen aber auf Zuruf ansprechbar sind. Demnach wurde zum Großteil ein generalisiertes, tonisches Anfallsbild, meist ohne Bewusstseinsverlust, offensichtlich. Bei einem solchen Anfallsbild, ähnlich wie bei fokalen Anfällen, liegt zunächst die Vermutung einer symptomatischen Epilepsie nahe (KNOWLES 1998). Jüngere Studien verdeutlichen jedoch, dass bei einer großen Anzahl von Hunden mit fokalen epileptischen Krampfanfällen und bei einem vorwiegend tonischen Anfallsbild keine ursächliche Läsion identifiziert werden konnte (BERENDT und GRAM 1999; PODELL 1999). Weiterhin wurden beim Menschen bereits Genmutationen beschrieben, welche eine in Form von fokalen Krampfanfällen in Erscheinung tretende, idiopathische Epilepsie (IE) hervorrufen (MULLEY et al. 2003). Die Diagnostik der fünf an der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover vorgestellten Border Terrier als Repräsentation für diese Studie verlief zum größten Teil ohne besonderen Befund. Lediglich bei zwei Hunden war eine geringgradige Erhöhung der Konzentration der Alkalischen Phosphatase im Blut erkennbar. Zwei weitere Hunde wiesen geringgradige Erhöhungen der Konzentration der Gallensäuren im Blut auf. Eine klinische Bedeutung konnte diesen Werten jedoch nicht zugeschrieben werden. Die pathohistologische Untersuchung eines Border Terriers verlief ebenfalls unauffällig. Demnach konnte keine den Krampfanfällen zugrunde liegende Ursache identifiziert werden, was zu der Vermutung des Vorliegens einer idiopathischen Epilepsie oder einer funktionellen Störung führte. In weiteren Studien sollte daher die Existenz funktioneller Alterationen mittels Untersuchung von Muskelbiopsien hinsichtlich des Vorliegens von Ionenkanalerkrankungen ergründet werden. Während die geschätzte Prävalenz der Epilepsie in der kaninen Gesamtpopulation mit 0,5-5,7% angegeben wird (KOESTNER und REHFELD 1968; BIELFELT et al. 1971; HOLLIDAY et al. 1971; BUNCH 1983; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994), liegt diese in der vorliegenden Studie mit etwa 13,1% vergleichsweise höher. Ähnlich hohe Prävalenzen wurden bei Belgischen Schäferhunden mit 17,0% (OBERBAUER et al. 2003) und bei Irischen Wolfshunden mit 18,3% (CASAL et al. 2006) angegeben. Da der genannte Wert von 13,1% aufgrund einer Fragebogenaktion ermittelt wurde, ist dieser kritisch zu betrachten und entspricht lediglich einem sehr groben Schätzwert. Es handelt es sich in Wirklichkeit um eine nicht zufällige Stichprobe. Der ermittelte Wert stellt demnach lediglich eine extrem grobe Schätzung dar und sollte ohne die Analyse weiterer Daten der Border Terrier Population auf keinen Fall überinterpretiert werden. Es ist fraglich, welche Besitzer vermehrt Fragebögen

zurücksandten. Wären hauptsächlich Fragebögen erkrankter Border Terrier vertreten gewesen, ist die angegebene Prävalenz deutlich zu hoch. In der Studie waren zusätzlich vermehrt junge Hunde vertreten, welche zum Untersuchungszeitpunkt als gesund galten. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass jene Tiere mit zunehmendem Alter ebenfalls erkranken, was auch eine höhere Prävalenz zur Folge hätte. Das gehäufte Vorliegen von Fragebögen gesunder Hunde würde in der Angabe einer zu niedrigen Prävalenz resultieren. Da jedoch im Verhältnis zur Gesamtpopulation der Border Terrier die Daten einer repräsentativen Menge an Tieren ausgewertet wurden, besteht eine große Wahrscheinlichkeit, dass die wirkliche Anfallsprävalenz von dem angegebenen Schätzwert nur um einige Prozente nach oben oder unten abweicht. Demnach gilt eine hohe Prävalenz der Krampfanfälle der Border Terrier als bewiesen.

Während einige Autoren an IE erkrankte männliche Tiere als überrepräsentiert ansehen (VAN DER VELDEN 1968; BIELFELT et al. 1971; EDMONDS et al. 1979; OLIVER 1980; FARNBACH 1884; CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; SRENK et al. 1994; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006), konnte dies in anderen Veröffentlichungen über Labrador Retriever (BERNARDINI und JAGGY 1995) und Belgische Schäferhunde (OBERBAUER et al. 2003) nicht bewiesen werden. In der vorliegenden Studie litten etwa 53% männliche und 47% weibliche Individuen an einem Anfallsgeschehen. Bei Vizslas lag eine nicht signifikant größere Anzahl männlicher erkrankter Hunde vor (PATTERSON et al. 2003). Im Gegensatz dazu wurde bei Shetland Sheepdogs von einer höheren Anzahl erkrankter weiblicher Individuen berichtet (MORITA et al. 2002).

Das Alter bei Auftritt des ersten idiopathischen Krampfanfalls wird in der Literatur meist mit ein bzw. zwei bis fünf Jahren angegeben (CROFT 1971; CUNNINGHAM 1971; DE LAHUNTA 1983; PODELL et al. 1995). Die in die Studie aufgenommenen Hunde waren durchschnittlich 3,73 Jahre alt und erfuhren ihren ersten Anfall im Durchschnitt mit 3,15 Jahren. Der erste Krampfanfall trat bei Border Terriern zwischen ein und fünf bzw. mit sieben Jahren in Erscheinung. Vergleichsweise lag das Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei Keeshunden bei etwa 2,54 Jahren (HALL und WALLACE 1996) und bei Vizslas (PATTERSON et al. 2003), English Springer Spaniels (PATTERSON et al. 2005) sowie Irischen Wolfshunden bei ca. drei Jahren (CASAL et al. 2006). Bei Labrador Retrievern und Berner Sennenhunden lag das durchschnittliche Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls bei etwa 2,6 Jahren (JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999). Bei Golden Retrievern und Berner Sennenhunden trat der erste epileptische Anfall mit ungefähr 2,3 Jahren auf (SRENK

et al. 1994; KATHMANN et al. 1999). Das angegebene Alter bei Auftritt des ersten Anfalls bei Border Terriern ist geringgradig höher als jenes der angeführten Rassen, ist aber grundsätzlich mit jenem anderer Hunderassen vergleichbar und würde die Hypothese einer idiopathischen Epilepsie unterstützen.

Das Vorliegen einer IE konnte aber dennoch, wie auch in vielen anderen Studien, nicht bei allen Hunden als gesichert angesehen werden, da nur bei einem geringen Teil der Anzahl der Tiere eine ausführliche Diagnostik betrieben wurde, um sämtliche intra- und extrazerebralen Ursachen von Krampfanfällen auszuschließen. Die sichersten Verfahren zur Diagnostik von Krampfanfällen wurden in der vorliegenden Studie nur selten angewandt. Während eine Analyse des Liquor cerebrospinalis bei drei Hunden erfolgte, wurde eine Elektroenzephalografie bzw. Computertomografie bei einem bzw. zwei Border Terriern durchgeführt. Obwohl ein Großteil an Erkrankungen anhand der Erhebung des klinisch-neurologischen Status, der Blutuntersuchung und der Urinanalyse sowie der Auswertung von Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen ausgeschlossen wurde, können einige intrakranielle Läsionen, wie Neoplasien im Riechhirnbereich, welche häufig ohne neurologische Ausfallserscheinungen einhergehen, möglicherweise übersehen worden sein. Im Gegensatz dazu sprechen diverse Autoren, trotz einer ungenügenden Diagnostik zum Ausschluss sämtlicher Erkrankungen, die ein Anfallsgeschehen bedingen können, von dem vermutlichen Vorliegen einer IE (PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006). Zu Beginn der Studie wurde das Vorliegen einer metabolischen Störung des Leberstoffwechsels vermutet, da laut Tierbesitzern fast 50% der Individuen durch Verabreichung einer Diät eine Besserung des Gesundheitszustandes erlangten. Diese jedoch sehr subjektive Beobachtung der Hundebesitzer konnte nicht verifiziert werden, da die Anfallsfrequenz vor und nach Beginn der Diät nicht exakt bestimmbar war. Weiterhin wurde das Vorliegen sämtlicher stoffwechselbedingter Erkrankungen durch eine ausführliche Labordiagnostik und ein metabolisches Screening ausgeschlossen. Die im Rahmen dieses diagnostischen Schrittes erfolgte Bestimmung der Aminosäuren (AS) in Urin und Serum sowie die Analyse der organischen Säuren in Urin dient vor allem der Aufklärung angeborener Stoffwechselerkrankungen. Sämtliche Enzyme und Transportproteine des AS-Stoffwechsels können von Mutationen betroffen sein. Die Folge ist eine Akkumulation einzelner AS oder deren Metaboliten. Organische Säuren entstehen im Verlauf zahlreicher Enzymreaktionen des Intermediärstoffwechsels von AS, Fettsäuren und Kohlenhydraten. Genetisch bedingte Enzymdefekte führen ebenfalls zur Akkumulation dieser Säuren sowie deren vermehrter Ausscheidung im Urin. Da die Konzentrationen der AS und der organischen

Säuren bei den Border Terriern stets im Referenzbereich lagen, sind sämtliche Störungen des AS-Stoffwechsels sowie Organoazidopathien definitiv auszuschließen. Die Ursache der Krampfanfälle der Border Terrier ist demnach weiterhin ungeklärt. Im Hinblick auf die große Anzahl von Ionenkanaluntereinheiten im Gehirn der Säugetiere und die Anzahl von Mutationen, welche bei Menschen bereits als ein Verursacher der IE entdeckt wurden, ist es wahrscheinlich, dass es viele verschiedene Genmutationen gibt, die für die Ausprägung der IE bei Hunden verantwortlich sind. Neben einer ausführlichen Diagnostik an größeren Tierzahlen könnten zukünftige Studien von Border Terriern mit Entnahme und Untersuchung von Muskelbiopsien (Patch Clamp) das Vorliegen von Ionenkanalerkrankungen in der Muskulatur erkennen lassen. Weiterhin ist anzunehmen, dass bei verschiedenen Hunderassen unterschiedliche Gene für die IE verantwortlich sind. Daher kann das klinische Erscheinungsbild, möglicherweise auch innerhalb einer Hunderasse, erwartungsgemäß variieren.

Die vorliegende Studie umfasste insgesamt 365 Border Terrier, wobei 47 dieser Hunde an einem Anfallsgeschehen litten. Davon waren 46 Hunde zwischen den Krampfanfällen klinisch-neurologisch unauffällig. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung des Vorliegens einer IE oder einer funktionellen Störung ohne eine erkennbare strukturelle Veränderung. Diese Erkenntnis geht mit der derzeitigen Definition für die IE einher.

5.2 Genetik

Die idiopathische Epilepsie und vermutete zugrundeliegende Erbgänge wurden bei einer Vielzahl von Hunderassen bereits beschrieben. Eine familiäre Prädisposition und somit eine vermutete genetische Basis wurde beim Beagle (BIELFELT et al. 1971), Britischen Schäferhund (FALCO et al. 1974), Collie (URBICH 1974), Keeshund (WALLACE 1975; HALL und WALLACE 1996), Golden Retriever (SRENK et al. 1994), Labrador Retriever (JAGGY et al. 1998), Berner Sennenhund (KATHMANN et al. 1999), Shetland Sheepdog (MORITA et al. 2002), Belgischen Schäferhund (OBERBAUER et al. 2003), Vizsla (PATTERSON et al. 2003), English Springer Spaniel (PATTERSON et al. 2005), Irischen Wolfshund (CASAL et al. 2006), Deutschen Schäferhund, Border Collie, Irischen Setter, Cocker Spaniel, Teckel, Zwergschnauzer, Pudel und Toypudel, Bernhardiner, Horak's Laborhund, Sibirischen Husky und Drahthaar-Foxterrier geschildert (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; OLIVER und LORENZ 1993; SCHWARTZ-PORSCHKE 1994; PODELL 1996; KNOWLES 1998). Da in den letzten Jahren Krampfanfälle auch gehäuft bei Border

Terriern zu verzeichnen waren, wurde auch bei dieser Hunderasse eine genetische Veranlagung vermutet.

Mit einer Heritabilität der Epilepsie bei Belgischen Schäferhunden von 0,77 und bei Irischen Wolfshunden von 0,87 ist diese Erkrankung bei jenen Hunderassen hochgradig erblich (OBERBAUER et al. 2003; CASAL et al. 2006). In der vorliegenden Studie ist die Anwesenheit einer genetischen Komponente aufgrund einer sehr hohen Prävalenz von 13,1% und einer hohen Heritabilität von 0,506 sehr wahrscheinlich. Die Krampfanfälle der Border Terrier sind hoch heritabel.

Der durchschnittliche Inzuchtkoeffizient der Border Terrier besaß einen Wert von 3,85%. Dieser Wert ist grundsätzlich mit jenen anderer Hunderassen vergleichbar. Untersuchte Golden Retriever-, Labrador Retriever- und Berner Sennenhund Populationen wiesen beispielsweise Inzuchtkoeffizienten von 2,66%, 2,74% und 3,70% auf (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999). Einige Hunderassen zeigten jedoch einen weitaus höheren Inzuchtkoeffizienten. Bei Keeshunden und Irischen Wolfshunden betrug der Inzuchtkoeffizient beispielsweise 7,60% bzw. 15,60% (HALL und WALLACE 1996; CASAL et al. 2006). Die Analyse systematischer Einflussfaktoren zeigte, dass die Kovariable Inzuchtkoeffizient keinen Effekt auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern hat. Laut Literatur scheint der Inzuchtgrad bei einigen Hunderassen jedoch einen Einfluss auf die Inzidenz der Epilepsie bei den Nachkommen zu haben (BIELFELT et al. 1971; SRENK et al. 1994). Beim Britischen Schäferhund besteht eine positive Korrelation zwischen dem Inzuchtgrad und dem Alter bei Auftritt des ersten Krampfanfalls (FALCO et al. 1974), welche bei Golden Retrievern (SRENK et al. 1994), Labrador Retrievern (JAGGY et al. 1998), Berner Sennenhunden (KATHMANN et al. 1999) und Irischen Wolfshunden (CASAL et al. 2006) nicht nachgewiesen werden konnte. In Studien von Keeshund- (HALL und WALLACE 1996), Labrador Retriever- (JAGGY et al. 1998), Berner Sennenhund- (KATHMANN et al. 1999) und Irischen Wolfshund Populationen (CASAL et al. 2006) wird dem Inzuchtgrad, wie auch bei den Border Terriern in der vorliegenden Studie, keine weitere Bedeutung zugesprochen.

Die Kovariable Alter und das Geschlecht als fixer Faktor hatten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern. Es litten vermehrt junge Hunde männlichen Geschlechts an Krampfanfällen. Wie zuvor bereits geschildert, hat das Geschlecht bei einigen Hunderassen ebenfalls einen Effekt bezüglich des Auftretens von Krampfanfällen (VAN DER VELDEN 1968; BIELFELT et al. 1971; EDMONDS et al. 1979; OLIVER 1980;

CUNNINGHAM und FARNBACH 1988; FARNBACH 1884; SRENK et al. 1994; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006).

Die Art der Vererbung der Epilepsie ist bis zum heutigen Tag größtenteils unbekannt, es wurde jedoch bereits das Vorliegen verschiedener Erbgänge vermutet (CUNNINGHAM und FARNBACH 1988). Die meisten kaninen Vererbungsmodelle der Epilepsie sind polygener Natur. Es ist jedoch durchaus nicht ungewöhnlich, dass genetische Defekte bei Hunden einem einfach autosomal-rezessiven Erbgang unterliegen (PATTERSON et al. 1989). Die Prädisposition der Keeshunde, an IE zu erkranken, scheint beispielsweise durch ein einziges autosomal-rezessives Gen determiniert zu sein. Damit wurde dieser Erbgang erstmals für die kanine Epilepsie beschrieben. Das Anfallsgeschehen der Border Terrier folgt ebenfalls einem rezessiven Erbgang, wobei jedoch das Vorliegen eines gemischten Vererbungsmodells mit willkürlichem Hauptgen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, jedoch wenig wahrscheinlich ist. Die Individuen der Pedigrees der Keeshunde sind, wie auch bei den Border Terriern, auf einen gemeinsamen Vorfahren zurückzuführen (HALL und WALLACE 1996). Die vorliegende Studie ist die erste Untersuchung zur Genetik der Krampfanfälle bei Border Terriern. Die Art der Vererbung der Krampfanfälle bei dieser Hunderasse wurde anhand von Pedigreeuntersuchungen und Segregationsanalysen evaluiert. Bei der Analyse der Pedigrees, welche die Vermutung einer genetischen Komponente unterstützte, wurde offensichtlich, dass die Mehrheit der erkrankten Border Terrier von phänotypisch gesunden Elterntieren abstammte, was das Vorliegen eines rezessiven Erbgangs unterstützte. Während 22 erkrankte Hunde gesunde Elterntiere hatten, besaßen neun erkrankte Border Terrier zwei ebenfalls an einem Anfallsgeschehen leidende Muttertiere. Anpaarungen von zwei gesunden Tieren sowie einem gesunden und einem erkrankten Tier brachten jeweils Würfe hervor, welche stets aus gesunden und erkrankten Nachkommen bestanden. Komplette gesunde oder erkrankte Würfe existierten nicht. Wie auch in Studien von Labrador Retriever- und Berner Sennenhund Populationen beschrieben wurde (JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999), unterstützt das wiederholte Auftreten erkrankter Tiere in verschiedenen Würfen aus der Anpaarung gleicher Vatertiere mit unterschiedlichen Muttertieren oder der Anpaarung gleicher Muttertiere mit verschiedenen Vatertieren die Vermutung einer genetischen Komponente bei Border Terriern. Bisher wurde bereits das Vorliegen eines einfach autosomal-rezessiven Erbgangs beim Keeshund (HALL und WALLACE 1996), eines autosomal-rezessiven Erbgangs beim Golden Retriever, Labrador Retriever, Berner Sennenhund, Belgischen Schäferhund, Vizsla, English Springer Spaniel und Irischen Wolfshund (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999;

OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006) zum Teil mit unvollständiger Penetranz (JAGGY et al. 1998; PATTERSON et al. 2005; CASAL et al. 2006), einem Hauptgen und polygenen Effekten (OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003), Beeinflussung durch geschlechtsgebundene Gene (SRENK et al. 1994; KATHMANN et al. 1999; CASAL et al. 2006), polygenem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003; PATTERSON et al. 2005) oder umweltbedingtem Einfluss (SRENK et al. 1994; JAGGY et al. 1998; KATHMANN et al. 1999; PATTERSON et al. 2003) vermutet. Bei Shetland Sheepdogs konnte trotz Annahme einer multifaktoriellen Vererbung das Vorliegen eines dominanten Erbgangs nicht ausgeschlossen werden (MORITA et al. 2002). Es existieren demnach einige vergleichbare Studien, welche ebenfalls monogen-rezessive Erbgänge ermittelten (HALL und WALLACE 1996) und zum Teil eine gemischte Vererbung nicht ausschließen konnten (OBERBAUER et al. 2003; PATTERSON et al. 2003). Da in Familie fünf der untersuchten Stichprobe der Border Terrier mehrere Würfe mit zwei erkrankten von insgesamt fünf Wurfgeschwistern und ein bzw. zwei erkrankten von insgesamt sechs bzw. sieben Hunden von teilweise erkrankten Elterntieren ausgingen, ist ein vollständig-penetranter, autosomal-rezessiver Erbgang nicht auszuschließen. Eine weitere Erklärung könnte das Schwellenwertmodell liefern, wobei ein oder mehrere Hauptloci zur Entstehung eines Anfallsgeschehens beitragen. Die Ausprägung der Erkrankung wird zusätzlich durch modifizierende genetische Effekte (polygen, endogen) und Umweltfaktoren (exogen) beeinflusst (FALCONER 1982). Ob zusätzliche genetische Effekte oder umweltbedingte Einflussfaktoren für die Krampfanfälle der Border Terrier verantwortlich sind, müsste durch gezielte Zuchtversuche verifiziert werden. Im Gegensatz zum Border Terrier beschrieben BIELFELT et al. 1971 in ihrer Studie das eventuelle Vorliegen eines Zwei-Locus-Modells bei der Vererbung von Krampfanfällen beim Beagle. Dabei handelt es sich um ein autosomal-rezessives Allel mit unvollständiger Penetranz und ein geschlechtsgebundenes Suppressor-Gen auf dem X-Chromosom (BIELFELT et al. 1971). Bezüglich der genetischen Basis für Epilepsie bei den verschiedenen Hunderassen, inklusive der Border Terrier, ist es wichtig zu vermerken, dass die idiopathische generalisierte Epilepsie bei Menschen einem komplexen Erbgang (polygener Erbgang) folgt (STEINLEIN 1998; SANDER et al. 2000). Eine neuere humanmedizinische Studie demonstrierte die Existenz eines leicht beeinflussbaren Hauptgens und von modifizierenden Genen, welche das klinische Erscheinungsbild eines Anfalls bestimmen (DURNER et al. 2001). Die vorliegende Studie zeigte, dass eine genetische Komponente signifikant zur Ausprägung der Krampfanfälle der Border Terrier beiträgt. Die

Segregationsanalysen verdeutlichten eine signifikante Überlegenheit der Hypothesen des monogen-rezessiven bzw. -willkürlichen Modells und des gemischten Modells mit willkürlichem Hauptgen im Gegensatz zum allgemeinen Modell, zum Umweltmodell sowie zu den Modellen der polygenen und dominanten Vererbung und den gemischten Modellen mit rezessivem und dominantem Hauptgen. Die Bestimmung des Informationskriteriums nach AKAIKE sicherte die Hypothese eines monogen-rezessiven Erbgangs. Die Betrachtung der Stichprobe als nicht zufällig lieferte ähnliche Ergebnisse und sicherte das Vorliegen eines monogen-rezessiven Erbgangs zusätzlich. Die Berechnung der Genotypen ergab für die Mehrheit der erkrankten Tiere den Genotypen BB (homozygot rezessiv), wodurch eine Penetranz von 99,01% offensichtlich wurde. 61,47% der gesunden Tiere wiesen den heterozygoten Genotypen AB auf und waren somit Anlageträger. Gesunde Tiere wiesen einen homozygot rezessiven (BB) Genotypen zu 11,28% auf, was in einer Expressivität von 88,72% resultierte. Ursache dafür sind unbekannte Umwelteffekte, die ein Beobachten des Anfallsgeschehens bisher verhinderten. Das Anfallsgeschehen könnte möglicherweise unter der Kontrolle eines einzelnen Gens stehen. Obwohl dieses Gen oder mehrere Genorte im Falle eines gemischten Erbgangs zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht determiniert werden können, besteht nun dennoch die Möglichkeit, bestimmte Elterntiere hinsichtlich der erwarteten Inzidenz der Krampfanfälle bezüglich der Nachkommen einzuschätzen. Eine weitere Archivierung und Aufbereitung von Daten sämtlicher an Anfallsgeschehen leidender Border Terrier wird für eine effiziente Selektion gegen diese Erkrankung und zur Reduktion der Anfallsinzidenz notwendig sein. Außerdem würden weiterführende Untersuchungen von Pedigrees und wiederholte Segregationsanalysen unter Anwendung umfangreicherer Datensätze bzw. größerer Tierzahlen eventuell die endgültige Differenzierung zwischen den Hypothesen der monogenen und gemischten Vererbung erlauben.

Das Ziel von allen klinischen und genetischen Untersuchungen ist die Eliminierung der Krankheit bei den betroffenen Hunderassen infolge züchterischer Maßnahmen. Aufgrund des Nachweises der genetischen Basis sollten epileptische Tiere oder deren Verwandte ersten Grades nicht zur Zucht eingesetzt werden. Außerdem sollte eine Anpaarung, welche erkrankte Nachkommen hervorgebracht hat, nicht wiederholt werden. Hinsichtlich der hohen Heritabilität der Anfälle bei dieser Hunderasse sollten weitere Studien zur Bestimmung involvierter Gene unternommen werden. Die Identifikation von Genen, welche für die Krampfanfälle verantwortlich sind, würde hilfreich sein, um ein weiteres Auftreten der Erkrankung effizienter zu vermeiden und um Träger der Erkrankung frühzeitig erfassen zu können. Durch Kombination mit vorhandenen Pedigreeinformationen wäre es dann möglich,

eventuelle Trägertiere der Border Terrier Population von der Zucht auszuschließen und das Auftreten der Erkrankung durch selektives Züchten zu reduzieren. Durch Beachtung dieser Zucht voraussetzungen kann das Risiko einer spezifischen Anpaarung einer Hündin oder eines Rüden, an einem Anfallsgeschehen erkrankte Nachkommen hervorzubringen, abgeschätzt werden. Auf diesem Wege können bestimmte Anpaarungen, welche prädisponierende Gene übertragen, vermieden werden.

Ein weiterer interessanter Aspekt wäre der Gebrauch molekulargenetischer Methoden zur Charakterisierung von Genen oder Regionen des Genoms, welche in die Entstehung der Krampfanfälle involviert sind. Eine kombinierte Anwendung von Pedigreeinformationen und bestimmten Gen- oder Genommarkern wäre sehr nützlich zur Identifikation des Locus für das Merkmal der Ausprägung des Anfallsgeschehens und zur Bestimmung der an der Expression beteiligten Gene. Die Chancen, eine solche Region des Genoms zu entdecken, sind von der Größe der Varianz des genetischen Effektes des speziellen Genlocus abhängig. Die Wahrscheinlichkeit steigt, je seltener eine Erbkrankheit in der gesamten Population beobachtet wird, je mehr erkrankte Individuen in einer Familie vorliegen und je größer der Effekt eines bestimmten Gens auf das Auftreten der Erkrankung ist. Die Identifikation der für die Krampfanfälle der Border Terrier verantwortlichen Gene wäre hilfreich, das Auftreten der Erkrankung effizienter zu verhindern.

5.3 Schlussfolgerung

Im Zusammenhang mit der Fragebogenaktion konnte zunächst dargelegt werden, dass die Mehrheit der Border Terrier generalisierte, tonische Krampfanfälle, meist ohne Bewusstseinsverlust aufweist, welche erstmals im durchschnittlichen Alter von etwa drei Jahren zu beobachten sind. Geschlecht und Alter haben einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern. Aufgrund von Pedigreeanalysen und der hohen Anfallsprävalenz sowie einer beträchtlichen Heritabilität wurde eine genetische Komponente vermutet. Gestützt wird die These einer hereditären Ursache von dem vermehrten Auftreten erkrankter Individuen durch die Anpaarung bestimmter weiblicher oder männlicher Elterntiere sowie durch ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung in speziellen Subfamilien. Mittels komplexer Segregationsanalysen erfolgte der Nachweis der Vererbung der Krampfanfälle der Border Terrier und die Bestimmung des Erbgangs. Mit dem Ergebnis einer monogen-rezessiven Vererbung, unter nicht endgültigem Ausschluss eines gemischt-willkürlichen Modells, konnte der Erbgang auf wenige Hypothesen beschränkt werden.

Mittels selektiver Zucht und der Entwicklung von Gen- oder Genommarkern sollte das Auftreten der Krampfanfälle in Zukunft effizienter reduziert werden.

Aufgrund der genetischen Basis bzw. eines monogen-rezessiven Erbgangs sollten an einem Anfallsgeschehen leidende Tiere sowie deren Verwandte ersten Grades (Nachkommen und die zugehörigen Eltern) generell von der Zucht ausgeschlossen werden. Außerdem sollte eine Anpaarung, welche erkrankte Nachkommen hervorgebracht hat, nicht wiederholt werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Juliane von Kurnatowski (2007)

Klinische und genetische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern

In der vorliegenden Studie wurden die klinischen und genetischen Aspekte der Krampfanfälle bei Border Terriern beschrieben. Da ein gehäuftes Auftreten von Krampfanfällen bei dieser Hunderasse in bestimmten Subpopulationen durch Anpaarung spezieller Mutter- oder Vatertiere und ein wiederholtes Auftreten in verschiedenen Familien zu verzeichnen war, wurde eine genetische Grundlage vermutet. In Form einer Fragebogenaktion wurde zunächst die Prävalenz der Krampfanfälle bei Border Terriern in Deutschland geschätzt sowie eine Evaluierung des Anfallscharakters vorgenommen. Anhand von Pedigreeuntersuchungen und Segregationsanalysen konnte letztendlich der Erbgang bestimmt werden.

Die Mehrheit der Border Terrier zeigte generalisierte Anfälle ohne Bewusstseinsverlust, wobei ein tonisches Anfallsbild dominierte. Die in die Studie aufgenommenen Hunde waren durchschnittlich 3,73 Jahre alt und erfuhren ihren ersten Krampfanfall im Durchschnitt mit 3,15 Jahren.

Im Zuge einer ausführlichen Diagnostik wurden keine bedeutenden Abweichungen von der Norm gefunden. Durch die Analyse der Konzentrationen von Aminosäuren und organischen Säuren in Serum und Urin im Rahmen eines metabolischen Screenings konnte das Vorliegen eines angeborenen Stoffwechseldefektes ausgeschlossen werden. Das Vorliegen einer idiopathischen Epilepsie ist bei dieser Rasse zu vermuten.

Der durchschnittliche Inzuchtkoeffizient der Border Terrier besaß einen Wert von 3,85%, wobei betroffene Würfe einen nicht signifikant größeren Inzuchtkoeffizienten als nicht betroffene Würfe aufwiesen. Aufgrund einer sehr hohen Prävalenz von 13,1% und einer hohen Heritabilität von 0,506 war die Anwesenheit eines genetischen Effektes sehr wahrscheinlich. Die Analyse systematischer Einflussfaktoren ergab keine Bedeutung des Inzuchtkoeffizienten auf das Auftreten von Krampfanfällen bei Border Terriern. Geschlecht und Alter besaßen jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten der Erkrankung.

In die zehn miteinander in Verbindung stehenden Pedigrees über mindestens fünf Generationen, bestehend aus 25 Würfen, konnten 31 der 47 erkrankten Border Terrier eingegliedert werden. Einige Tiere traten sowohl innerhalb einer Familie, als auch in verschiedenen Familien mehrfach auf. Die 25 ermittelten Würfe bestanden aus zwei bis sieben Tieren. Die Analyse der Pedigrees zeigte, dass die Mehrheit der erkrankten Hunde von

gesunden Elterntieren abstammte. Anpaarungen von zwei gesunden Tieren sowie einem gesunden und einem erkrankten Tier brachten jeweils Würfe hervor, welche stets aus gesunden und erkrankten Nachkommen bestanden. Komplette gesunde oder erkrankte Würfe existierten nicht. Das wiederholte Auftreten erkrankter Hunde in verschiedenen Würfen aus der Anpaarung gleicher Vatertiere mit unterschiedlichen Muttertieren oder der Anpaarung gleicher Muttertiere mit verschiedenen Vatertieren unterstützte die Vermutung einer genetischen Komponente.

Im Hinblick auf die Vermutung einer genetischen Komponente wurden Segregationsanalysen durchgeführt. Dabei wurden ein Umweltmodell (μ -Modell), Mendel'sche Erbgänge (Ein-Locus-Modell), ein polygenes Modell und gemischte Erbgänge (ein Hauptgen und polygene Effekte) getestet. Das μ -Modell und die Modelle der polygenen und dominanten Vererbung konnten signifikant ausgeschlossen werden. Das Modell eines monogen-rezessiven Erbgangs erklärte den vorliegenden Datensatz am besten. Ein gemischt monogen-polygenes Modell war nicht endgültig auszuschließen, ist jedoch sehr unwahrscheinlich. Das monogen-rezessive Modell besaß zusätzlich das kleinste Informationskriterium nach AKAIKE.

Aufgrund des Nachweises der genetischen Basis sowie eines monogen-rezessiven Erbgangs sollten an Krampfanfällen leidende Tiere oder deren Verwandte ersten Grades nicht zur Zucht eingesetzt werden. Außerdem sollte eine Anpaarung, welche erkrankte Nachkommen hervorgebracht hat, nicht wiederholt werden. Die Identifikation von Genen, welche für die Krampfanfälle verantwortlich sind, würden hilfreich sein, um ein weiteres Auftreten der Erkrankung effizienter zu vermeiden und um Träger der Erkrankung frühzeitig erfassen zu können.

7 SUMMARY

Juliane von Kurnatowski (2007)

Clinical and genetic investigations of seizures in Border Terriers

With the present study clinical characteristics and the mode of inheritance of seizures in the Border Terrier were determined. The increased manifestation of seizures in some subpopulations through the mating of special sires or dams and the repeated occurrence in different families suggested a genetic basis for the condition in this breed. Questionnaires sent to breeders and owners were used to estimate the incidence of seizures in Border Terriers in Germany and to give a detailed survey on the dog's seizure activity. The mode of inheritance could be determined using pedigree evaluation and segregation analyses.

The majority of the dogs showed generalised tonic seizures without losing consciousness. The median age of the Border Terriers included in the study was 3,73 years and the median age at seizure onset was 3,15 years.

No underlying causes for the seizures could be found using variable diagnostic methods. Inherited metabolic diseases could be excluded with the analysis of the concentrations of amino acids and organic acids in serum and urine within a metabolic screening. Idiopathic epilepsy was suspected in this breed.

The median inbreeding coefficient of the Border Terriers was about 3,85%. The average F value of affected litters was not significantly different from that of unaffected litters. A very high prevalence of 13,1% and an extremely high heritability of 0,506 supported the suspicion of a genetic basis for the condition in Border Terriers. The inbreeding coefficient had no influence on the occurrence of seizures in Border Terriers. However, sex and age had a significant influence on the occurrence of the disorder.

The ten pedigrees of at least five generations were connected with each other. They consisted of 25 litters and 31 of the 47 affected Border Terriers could be integrated. Some dogs were represented twice in one family or in several families. The 25 litters consisted of two to seven animals. The analysis of the pedigrees showed that the majority of affected Border Terriers descended from healthy parents. Matings of two unaffected animals or of affected and not affected dogs resulted always in affected and unaffected offspring. Litters consisting only of affected or unaffected dogs did not exist. The repeated occurrence of affected dogs in several litters from the mating of the same sire with several dams or the mating of the same dam with several sires also supported the suspicion of a genetic basis.

Because of the suspicion of a genetic component segregation analyses were performed. Hypotheses tested for the mode of inheritance were as follows: a single phenotypic distribution without any genetic component (μ -model), monogenic inheritance with one gene locus and two alleles, polygenic inheritance, mixed major gene inheritance with a polygenic component and an independently segregating major gene locus with two alleles. The model with only phenotypic distribution and models including polygenic and dominant inheritance could be significantly rejected against the most general (saturated) model and the models of monogenic and mixed monogenic-polygenic inheritance. The monogenic recessive model fitted the data best but the hypothesis of mixed monogenic-polygenic inheritance with the influence of a recessive major gene could not be excluded. Furthermore the information criterion of AKAIKE was lowest for the monogenic recessive model.

Because of the genetic component and a suspected monogenic recessive inheritance animals suffering from seizures or their first grade relatives should not be bred. Furthermore a mating that produced affected offspring should not be repeated. Identification of the genes responsible for seizures would be helpful to prevent this disease more efficiently and to recognize carriers of the condition very early.

8 LITERATURVERZEICHNIS

ADAMS, R.D., M. VICTOR, A.H. ROPPER (Hrsg.) (1997):

Epilepsy and other seizure disorders. In: Principles of neurology.

McGraw-Hill, New York, S. 313-343

AKAIKE, H. (1974):

A new look at the statistical model identification.

IEEE Trans Autom Control 1974; 19: 716-723

AL-TAHAN, F., H.H. FREY (1985):

Absorption kinetics and bioavailability of phenobarbital after oral administration to dogs.

J Vet Med Pharmacol Ther 1985; 8: 205-207

BAGLEY, R.S., P.R. GAVIN (1998):

Seizures as a complication of brain tumors in dogs.

Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13: 179-184

BARKER, J. (1973):

Epilepsy in the dog – a comparative approach.

J Small Anim Pract 1973; 14: 281-289

BARNES, H.L., C.L. CHRISMAN, L. FARINA, C.J. DETRISAC (2003):

Clinical evaluation of rabies meningoencephalomyelitis in a dog.

J Am Anim Hosp Assoc 2003; 39: 547-550

BATEMAN, S.W., J.M. PARENT (1999):

Clinical findings, treatment and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995).

J Am Vet Med Assoc 1999; 215: 1463-1468

BECKER, S.V., L.A. SELBY (1980):

Canine hydrocephalus.

Compend Contin Educ Pract Vet 1980; 4: 647

BERENDT, M., L. GRAM (1999):

Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: A reappraisal of veterinary epilepsy terminology.

J Vet Int Med 1999; 13: 14-20

BERENDT, M., H. GREDAL, L.G. PEDERSEN, L. ALBAN, J. ALVING (2002):

A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and selected risk factors.

J Vet Int Med 2002; 16: 262-268

BERKOVIC, S.F., J.C. MULLEY (1996):

The first gene for an idiopathic epilepsy: A fruitful collaboration of Australian clinical research and molecular genetics.

Aust N Z J Med 1996; 26: 54-56

BIELFELT, S.W., H.C. REDMAN, R.O. MCCLELLAN (1971):

Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony.

Am J Vet Res 1971; 32: 2039-2048

BONNEY, G.E. (1984):

On the statistical determination of major gene mechanism in continuous human traits: Regressive models.

Am J Med Gen 1984; 18: 731-749

BONNEY, G.E. (1986):

Regressive logistic models for familial disease and other binary traits.

Biometrics 1986; 42: 611-625

BONNEY, G.E. (1992):

Compound regressive models for family data.

Hum Hered 1992; 42: 28-41

BRAUND, K.G. (Hrsg.) (1986):

Seizures. In: Clinical syndromes in veterinary neurology.

Williams and Wilkins, Baltimore, S. 159-162

BROWN, S.A. (1988):

Anticonvulsant therapy in small animals.

Vet Clin North Am Small Anim Pract 1988; 18: 1197-1216

BUNCH, S.E., W.L. CASTLEMANN, W.E. HORNBUCKLE, B.C. TENNANT (1982):

Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsant drug therapy in dogs.

J Am Vet Med Assoc 1982; 181: 357-362

BUNCH, S.E. (1983):

Anticonvulsant drug therapy in companion animals. In: R.W. Kirk (Hrsg.) Current veterinary therapy. 8th ed.

W.B. Saunders, Philadelphia, S. 746-754

BUNCH, S.E., W.L. CASTLEMAN, B.H. BALDWIN, W.E. HORNBUCKLE, B.C. TENNANT (1985):

Effects of long-term primidone and phenytoin administration on canine hepatic function and morphology.

Am J Vet Res 1985; 46: 105-115

BUNCH, S.W. (1986):

Anticonvulsive drug therapy in companion animals. In: R.W. Kirk (Hrsg.) Current veterinary therapy. 9th ed.

W.B. Saunders, Philadelphia, S. 836-844

BUSH, W.W., C.S. BARR, E.W. DARRIN, F.S. SHOFER, C.H. VITE, S.A. STEINBERG (2002):

Results of cerebrospinal fluid analysis, neurological examination findings and age at the onset of seizures as predictors for results of magnetic resonance imaging of the brain in dogs examined because of seizures: 115 cases (1992-2000).

J Am Vet Med Assoc 2002; 220: 781-784

CASAL, M.L., R.M. MUNUVE, M.A. JANIS, P. WERNER, P.S. HENTHORN (2006):

Epilepsy in Irish Wolfhounds.

J Vet Int Med 2006; 20: 131-135

CENTER, S. (1986):

Seizures in the dog and cat.

Kal Kan Forum 1986; 5: 11-18

CENTER, S., T.E. ELSTON, P.H. ROWLAND (1995):

Hepatotoxicity associated with oral diazepam in 12 cats.

J Vet Int Med 1995; 9: 194-197

CHANDLER, K. (2006):

Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?

Vet J 2006; 172: 207-217

CHRISMAN, C.L. (Hrsg.) (1991):

Seizures. In: Problems in small animal neurology. 2nd ed.

Lea & Febiger, Philadelphia, S. 177-205

COCHRANE, S.M., W.D. BLACK, J.M. PARENT, D.G. ALLEN, J.H. LUMSDEN (1990):

Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration.

Can J Vet Res 1990; 54: 132-138

COCKRELL, O.C., A.L. JOHNSON, J.W. SANDER, S.D. SHORVON (1997):

Prognosis of epilepsy: A review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population based study.

Epilepsia 1997; 38: 31-46

COLTER, S.B. (1989):

Complex partial seizures.

Probl Vet Med 1989; 4: 619-627

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1981):

Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.
Epilepsia 1981; 22: 489-501

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (1989):

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.
Epilepsia 1989; 30: 389-399

CRAWFORD, P., E. GHADIALI, R. LANE, L. BLUMHARDT, D. CHADWICK (1987):

Gabapentin as an antiepileptic drug in man.
J Neurol Neurosurg 1987; 24: 421

CROFT, P. (1971):

Fits in the dog.
Vet Rec 1971; 88: 118-120

CUNNINGHAM, J.G. (1971):

Canine seizure disorders.
J Am Vet Assoc 1971; 158: 589-597

CUNNINGHAM, J.G., G.C. FARNBACH (1988):

Inheritance and canine idiopathic epilepsy.
J Am Anim Hosp Assoc 1988; 24: 421-424

DAVIE, A.H. (1979):

The single method for segregation analysis under incomplete ascertainment.
Annals of Human Genetics 1979; 2: 507-512

DAYRELL-HART, B., S.A. STEINBERG, T.J. VAN WINKLE, G.C. FARNBACH (1991):

Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989).
J Am Vet Med Assoc 1991; 199: 1060-1066

DELAHUNTA, A. (Hrsg.) (1983):

Seizure – convulsions. In: Veterinary neuroanatomy and clinical neurology. 2nd ed.

W.B. Saunders, Philadelphia, S. 326-243

DELGADO-ESCUETA, A.V., J.M. SERRATOSA, A. LIU, K. WEISSBECKER, M.T. MEDINA, M. GEE, L.J. TREIMAN, R.S. SPARKES (1994):

Progress in mapping human epilepsy genes.

Epilepsia 1994; 35: 29-40

DEWEY, C.W., R. GUILIANO, D.M. BOOTHE, J.M. BERG, G.D. KORTZ, R.J. JOSEPH, S.C. BUDSBERG (2004):

Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs.

J Am Anim Hosp Assoc 2004; 40: 285-291

DURNER, M., M.A. KEDDACHE, L. TOMASINI, S. SHINNAR, S.R. RESOR, J. COHEN, C. HARDEN, S.L. MOSHE, D. ROSENBAUM, H. KANG, K. BALLABAN-GIL, S. HERTZ, D.R. LABAR, D. LUCIANO, S. WALLACE, D. YOHAI, I. KLOTZ, E. DICKER, D.A. GREENBERG (2001):

Genome scan of idiopathic generalised epilepsy: Evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type.

Ann Neurol 2001; 49: 328-335

EDMONDS, H.L. J.R., S.I. BELLIN, F.C. CHEN, G.A. HEGREBERG (1978):

Anticonvulsant properties of ropizine in epileptic and nonepileptic Beagle dogs.

Epilepsia 1978; 19: 139-146

EDMONDS, H.L., G.A. HEGREBERG, N.M. VANGELDER, D.M. SYLVESTER, R.M. CLEMMONS, C.G. CHATBURN (1979):

Spontaneous convulsions in Beagle dogs.

Federations Proc 1979; 10: 2424-2428

ELSTON, R.C., J. STEWART (1971):

A general model for the genetic analysis of pedigree data.

Hum Hered 1971; 21: 523-542

ELSTON, R.C. (1980):

Segregation analyses.

Adv Hum Genet 1980; 11: 63-120

ELSTON, R.C. (1989a):

Detection of major genes by segregation analysis.

40. Jahrestagung der EVT, Dublin 27.08.-31.08.1989

ELSTON, R.C. (1989b):

Models for discrimination between alternative modes of inheritance. In: D. Gianola und K. Hammond (Hrsg.) Advances in statistical methods for genetic improvement of livestock.

Springer Verlag, Berlin, S. 41-55

ELSTON, R.C., V.T. GEORGE, F. SEVERTSON (1992):

The Elston-Stewart Algorithm for continuous genotypes and environmental factors.

Hum Hered 1992; 42: 16-27

ELWES, R.D., A.L. JOHNSON, S.D. SHORVON, E.H. REYNOLDS (1984):

The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy.

N Engl J Med 1984; 311: 944-947

ENGEL, J. (Hrsg.) (1989):

Causes of human epilepsy. In: Seizures and epilepsy.

Davis, Philadelphia, S. 112-135

ENGEL, J. (Hrsg.) (1989):

Diagnostic evaluations. In: Seizures and epilepsy.

Davis, Philadelphia, S. 112-135

JAGGY, A., D. FAISSLER, C. GAILLARD, P. SRENK, H. GRABER (1996):

Genetic aspects of idiopathic epilepsy in the Labrador Retrievers.

J Vet Med 1996; 39: 275-280

FALCO, M.J., J. BARKER, M.E. WALLACE (1974):

The genetics of epilepsy in the British Alsatian.

J Small Anim Pract 1974; 15: 685-692

FALCONER, D.S. (1982):

Calculation of threshold trait in dogs.

Annals of Human Genetics 1982; 29: 51-56

FARNBACH, G.C. (1984):

Seizures in dogs. Part 1: Basis, classification and predilection.

Compend Contin Educ Pract Vet 1984; 6: 569-574

FARNBACH, G.C. (1984):

Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital and primidone in canine epilepsy.

J Am Vet Med Assoc 1984; 184: 1117-1120

FATZER, R., G. GANDINI, A. JAGGY, M. DOHERR, M. VANDEVELDE (2000):

Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: A retrospective study on clinical and pathological findings.

J Vet Int Med 2000; 14: 100-104

FCI-STANDARD NR. 10/27.04.1998/D

Border Terrier.

Fédération Cynologique Internationale, Belgien

FENNER, W.R., J. HASS (1989):

Mechanisms of seizure disorders. In: R. Indrieri (Hrsg.) Problems in veterinary medicine: Epilepsy.

JB Lippincott, Baltimore, S. 501

FREY, H.H., W. GÖBEL, W. LÖSCHER (1979):

Pharmacokinetics of primidone and its active metabolites in the dog.

Arch Int Pharmacodyn 1979; 242: 14-30

FREY, H.H., D. SCHWARTZ-PORSCHKE (1985):

Pharmakologische Grundlagen der Behandlung der Epilepsie bei Hund und Katze.

Tierärztl Praxis 1985; 13: 541-549

FREY, H.H. (1989):

Anticonvulsant drugs used in the treatment of epilepsy. In: R. Indrieri (Hrsg.) Problems in veterinary medicine: Epilepsy.

JB Lippincott, Baltimore, S. 558-577

FRÖSCHER, W. (1991):

Epilepsien. In: W. de Gruyter (Hrsg.) Neurologie mit Repetitorium.

Springer Verlag, Berlin, S. 584-600

GASTAUT, H. (1969):

Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures.

Epilepsia Suppl 1969; 10: 12-13

GIEGER, T.L., G. HOSGOOD, J. TABOADA, K.J. WOLFSHEIMER, P.B. MUELLER (2000):

Thyroid function and serum hepatic enzyme activity in dogs after phenobarbital administration.

J Vet Int Med 2000; 14: 277-281

GILMORE, R., H. MORRIS 3RD, P.C. VAN NESS, W. GILMORE-POLLAK, M. ESTES (1994):

Mirror focus: Function of seizure frequency and influence on outcome after surgery.

Epilepsia 1994; 35: 258-263

GILROY, J., P.L. HOLLIDAY (Hrsg.) (1982):

Basic neurology.

Macmillan Publishers, New York

GREDAL, H., M. BERENDT, P.S. LEIFSSON (2003):

Progressive myoclonus epilepsy in a Beagle.

J Small Anim Pract 2003; 44: 511-514

HALL, S.J., M.E. WALLACE (1996):

Canine epilepsy: A genetic counselling programme for Keeshonds.

Vet Rec 1996; 138: 358-360

HALLER, M. (Hrsg.) (1994):

Jack-Russel-Terrier, 2. Auflage.

Verlag Paul Parey, Hamburg, S. 9-19

HASEGAWA, D., M. FUJITA, S. NAKAMURA (2002):

Electrocorticographic and histological findings in a Shetland Sheepdog with intractable epilepsy.

J Vet Med Sci 2002; 64: 277-279

HASSELL, T.M., J.H. MAGUIRE, C.G. COOPER, P.T. JOHNSON (1984):

Phenytoin metabolism in the cat after long-term oral administration.

Epilepsia 1984; 25: 556-563

HAUSER, W.A., D.C. HESDORFFER (1990):

Incidence and prevalence of epilepsy. In: W.A. Hauser, D.C. Hesdorffer (Hrsg.) Epilepsy: Causes and consequences.

Epilepsy Foundation of America, New York, S. 1-522

HEYNOLD, Y., D. FAISSLER, F. STEFFEN, A. JAGGY (1995):

Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers : A long-term study.

J Small Anim Pract 1997; 38: 7-14

HOLLIDAY, T.A., J.G. CUNNINGHAM, M.J. GUTNICK (1970):

Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy.

Epilepsia 1970; 11: 281-292

HOLLIDAY, T.A. (1980):

Seizure disorders.

Vet Clin North Am (Small Anim Pract) 1980; 10: 3-29

HOLLIDAY, T.A., D.C. WILLIAMS (1998):

Interictal paroxysmal discharges in the electroencephalograms of epileptic dogs.

Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13: 132-143

JAGGY, A., F. STEFFENS (1995):

Epileptische Krampfanfälle beim Hund.

Prakt Tierarzt 1995; 2: 95-102

JAGGY, A., Y. HEYNOLD (1996):

Die idiopathische Epilepsie des Hundes.

Schweiz Arch Tierheilk 1996; 138: 523-531

JAGGY, A., M. BERNADINI (1998):

Idiopathic epilepsy in 125 dogs: A long-term study. Clinical and electroencephalographic findings.

J Small Anim Pract 1998; 39: 23-29

JAGGY, A., D. FAISSLER, C. GAILLARD, P. SRENK, H. GRABER (1998):

Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers.

J Small Anim Pract 1998; 39: 275-280

JOBE, P.C., P.K. MISHRA, N. LUDVIG (1993):

Genetic models of the epilepsies. In: P.A. Schwartzkroin (Hrsg.) Epilepsy: Models, mechanisms and concepts.

Cambridge University Press, New York, S. 94

JOSEPH, R.J., P.G. GREENLEE, J.M. CARILLO (1988):

Canine cerebrovascular disease: Clinical and pathological findings in 17 cases.

J Am Anim Hosp Assoc 1988; 24: 569

KAISER, E., K. KRAUSER, D. SCHWARTZ-PORSCHKE (1991):

Lafora-Erkrankung (progressive Myoklonusepilepsie) beim Bassethund – Möglichkeit der Früherkennung mittels Muskelbiopsie? Vergleich der Einschlusskörperchen in Hirn und Muskel, dargestellt an zwei ausgewerteten Fällen.

Tierärztl Praxis 1991; 19: 290-295

KATHMANN, I., A. JAGGY, A. BUSATO, M. BARTSCHI, C. GAILLARD (1999):

Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese Mountain dog.

J Small Anim Pract 1999; 40: 319-325

KAY, W.J. (1989):

The pathophysiology of epilepsy.

Probl Vet Med 1989; 4: 495-500

KIPAR, A., U. HETZEL, A.G. ARMIEN, W. BAUMGÄRNTER (2001):

Bilateral focal cerebral angiomas associated with nervous signs in a cat.

Vet Pathol 2001; 38: 350-353

KNECHT, C.D., D.C. SORJONEN, S.T. SIMPSON (1984):

Ancillary tests in the diagnosis of seizures.

J Am Anim Host Assoc 1984; 20: 455-458

KNOWLES, K. (1998):

Idiopathic epilepsy.

Clin Tech Small Anim Pract 1998; 13: 144-151

KOELLA, W.P. (1986):

Tolerance: Its various forms and their nature. In: W.P. Koella, H.H. Frey, J.R. Meinardi (Hrsg.) Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs.

Raven Press, New York, S. 1-14

KOESTNER, A., C.E. REHFELD (1968):

Idiopathic epilepsy in a Beagle colony.

ANL-7535, ANL Rep 1968; 178-179

KOESTNER, A. (1989):

Neuropathology of canine epilepsy. In: R. Indrieri (Hrsg.) Problems in veterinary medicine: Epilepsy.

JB Lippincott, Baltimore, S. 516

KOVAC, M., E. GROENEVELD, A. GARCIA-CORTEZ (2003):

VCE5 User's Guide and Reference Manual.

Institute of Animal Husbandry and Animal Behaviour.

Federal Agricultural Research Center (FAL), Neustadt

KRÄMER (Hrsg.) (2003):

Der neue Kosmos-Hundeführer, 4. Auflage.

Franckh-Kosmos-Verlags-GmbH & Co., Stuttgart, S. 68

LECOUTEUR, R.A., G. CHILD (1989):

Clinical management of epilepsy of dogs and cats.

Probl Vet Med 1989; 1: 578-595

LEPPIK, I.E., N. GRAVES, O. DEVINSKY (1993):

New antiepileptic medications.

Neurol Clin 1993; 11: 923-950

LERMAN, P. (1985):

Benign partial epilepsy with centrotemporal spikes. In: J. Roger, D. Dravet, M. Bureau, F.E. Dreifuss, P. Wolf (Hrsg.) Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.

John Libbey, London, S. 150-158

LIPTON, S.A., P.A. ROSENBERG (1994):

Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders.

N Engl J Med 1994; 330: 613-622

LOISEAU, P. (1985):

Childhood absence epilepsy. In: J. Roger, D. Dravet, M. Bureau, F.E. Dreifuss, P. Wolf (Hrsg.) Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.

John Libbey, London, S. 106-120

MARTINEK, Z., F. HORAK (1970):

Development of so-called "genuine" epileptic seizures in dogs during emotional excitement.

Physiol Bohemoslov 1970; 19: 185-195

MCCABE, R.T., C.G. WASTERLAIN, N. KUCHARCZYK, R.D. SOFIA, J.R. VOGEL (1993):

Evidence for anticonvulsant and neuroprotectant action of felbamate mediated by strychnine-insensitive glycine receptors.

J Pharmacol Exp Ther 1993; 264: 1248-1252

MCNAMARA, J.O. (1992):

The neurological basis of epilepsy.

Trends Neurosci 1992; 15: 357-359

MEISLER, M.H., J. KEARNEY, R. OTTMAN, A. ESCAYG (2001):

Identification of epilepsy genes in human and mouse.

Ann Rev Genet 2001; 35: 567-588

MELLEMA, L.M., P.D. KOBLIK, G.D. KORTZ, R.A. LECOUTEUR, M.A. CHECHOWITZ, P.J. DICKINSON (1999):

Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures.

Vet Radiol Ultrasound 1999; 40: 588-595

MONTGOMERY, D.L., A.C. LEE (1983):

Brain damage in the epileptic Beagle dog.

Vet Pathol 1983; 20: 160-169

MORITA, T., A. SHIMADA, E. OHAMA, T. UMEMURA, S. FUKADA (1999):
Oligodendroglial vacuolar degeneration in the bilateral motor cortices and astrocytosis
epileptic Beagle dogs.
J Vet Med Sci 1999; 61: 107-111

MORITA, T., A. SHIMADA, T. TAKEUCHI, Y. HIKASA, M. SAWADA, S. OHIWA, M.
TAKAHASHI, N. KUBO, T. SHIBAHARA, H. MIYATA, E. OHAMA (2002):
Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland Sheepdogs.
Can J Vet Res 2002; 66: 35-41

MORREL, M.J. (1993):
Differential diagnosis of seizures.
Neurol Clin 1993; 11: 737-754

MULLEY, J.C., I.E. SCHEFFER, S. PETROU, S.F. BERKOVIC (2003):
Channelopathies as a genetic cause of epilepsy.
Curr Opin Neurol 2003; 16: 171-176

NEWMARK, M.E., J. KIFFIN PENRY (Hrsg.) (1980):
Genetics of epilepsy: A review.
Raven Press, New York

NICHOLAS, F.W. (1982):
Simple segregation analysis: A review of its history and terminology.
J Hered 1982; 72: 444-450

OBERBAUER, A.M., D.I. GROSSMANN, D.N. IRON, A.L. SCHAFFER, M.L.
EGGLESTON, T.R. FAMULA (2003):
The genetics of epilepsy in the Belgian Tervuren and Sheepdog.
J Hered 2003; 94: 57-63

OLIVER, J.E. JR. (1978):
Protocol for diagnosis of seizure disorders in companion animals.
J Am Vet Med Assoc 1978; 172: 822-824

OLIVER, J.E. (1980):

Seizure disorders in companion animals.

Compend Contin Educ Pract Vet 1980; 4: 77

OLIVER, J.E., M.D. LORENZ (Hrsg.) (1993):

Seizures and narcolepsy. In: Handbook of veterinary neurology, 2nd ed.

W.B. Saunders, Philadelphia, S. 296-313

OVERDUIN, L.M. (1992):

Clinical trial on sustained-release phenytoin. Preliminary results of the open, non-controlled study. The Phenytoin Trial Group on Canine Epilepsy.

Tijdschr Diergeneeskd 1992; 117: 27-28

PALMER, A.C. (1972):

Pathological changes in the brain associated with fits in dogs.

Vet Rec 1972; 90: 167-173

PARENT, J.M. (1988):

Clinical management of canine seizures.

Vet Clin North Am (Small Anim Pract) 1988; 18: 947-963

PATTERSON, D.F., M.E. HASKINS, P.F. JEZYK, U. GIGER, V.N. MEYERS-WALLEN,
G. AGUIRRE, J.C. FYFE, J.H. WOLFE (1988):

Research on genetic diseases: reciprocal benefits to animals and man.

J Am Vet Med Assoc 1988; 193: 1131-1144

PATTERSON, E.E., J.R. MICKELSON, Y. DA, M.C. ROBERTS, A.S. MCVEY, D.P.
O'BRIEN, G.S. JOHNSON, P.J. ARMSTRONG (2003):

Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas.

J Vet Int Med 2003; 17: 319-325

PATTERSON, E.E., P.J. ARMSTRONG, D.P. O'BRIEN, M.C. ROBERTS, G.S. JOHNSON, J.R. MICKELSON (2005):

Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels.

Am Vet Med Assoc 2005; 226: 54-58

PELLEGRINO, F.C., R.E. SICA (2004):

Canine electroencephalographic recording technique: Findings in normal and epileptic dogs.

Clin Neurophysiol 2004; 115: 477-487

PLACENCIA, M., S. SHORVON, V. PAREDES, C. BIMOS, J.W. SANDER, J. SUAREZ, S.M. CASCANTE (1992):

Epileptic seizures in an Andean region in Ecuador: Incidence and prevalence and regional variation.

Brain 1992; 115: 771-782

PLUMMER, D. B. (Hrsg.) (1995):

Jack Russel Terrier, 2. Auflage.

Kynos Verlag Dr. Dieter Fleig GmbH, Mürlenbach/Eifel, S. 9-13

PODELL, M., W.R. FENNER (1993):

Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy.

J Vet Int Med 1993; 7: 318-327

PODELL, M., W.R. FENNER (1994):

Use of bromide as an antiepileptic drug in dogs.

Compend Contin Educ Pract Vet 1994; 16: 767-773

PODELL, M., W.R. FENNER, J.D. POWERS (1995):

Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population.

J Am Vet Med Assoc 1995; 206: 1721-1728

PODELL, M. (1996):

Seizures in dogs.

Vet Clin North Am 1996; 4: 779-809

PODELL, M. (1999):

Epilepsy and seizure classification: A lesson from Leonardo.

J Vet Int Med 1999; 13: 3-4

QUESNEL, A.D., J.M. PARENT, W. MCDONNELL, D. PERCY, J.H. LUMSDEN (1997):

Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993).

J Am Vet Med Assoc 1997; 210: 65-71

ROSSMEISL, J.H. JR., R. DUNCAN, J. FOX, E.S. HERRING, K.D. INZANA (2003):

Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever.

J Vet Diagn Invest 2003; 15: 557-560

RUGGLES-SMYTHE, P. (Hrsg.) (2002):

Praxis Ratgeber, Border Terrier.

Bede Verlag, S. 9-33

SAITO, M., K.R. MUNANA, N. SHARP, N.J. OLBY (2001):

Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time.

J Am Vet Med Assoc 2001; 219: 618-623

SANDER, T., H. SCHULZ, K. SAAR, E. GENNARO, M.C. RIGGIO, A. BIANCHI, F. ZARA, D. LUNA, C. BULTEAU, A. KAMINSKA, D. VILLE, C. CIEUTA, F. PICARD, J.F. PRUD`HOMME, L. BATE, A. SUNDQUIST, R.M. GARDINER, G.A. JANSSEN, G.J. DE HAAN, D.G. KASTELEIJN-NOLST-TRENITE, A. BADER, D. LINDHOUT, O. RIESS, T.F. WIENKER, D. JANZ, A. REIS (2000):

Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies.

Hum Mol Genet 2000; 9: 1465-1472

SCHEFFER, I.E., S.F. BERKOVIC (2003):

The genetics of human epilepsy.

Trends Pharmacol Sci 2003; 24: 428-433

SCHWARTZ-PORSCHKE, D. (1984):

Epilepsie-Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie.

Kleintierprax 1984; 29: 67-82

SCHWARTZ-PORSCHKE, D., W. LÖSCHER, H.H. FREY (1985):

Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: A comparison.

J Vet Pharmacol Ther 1985; 8: 113-119

SCHWARTZ-PORSCHKE, D. (Hrsg.) (1986):

Epidemiological, clinical and pharmacokinetic studies in spontaneously epileptic dogs and cats. In: Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Washington DC, S. 62-64

SCHWARTZ-PORSCHKE, D., U. JÜRGENS (1991):

Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs.

Tierärztl Prax 1991; 19: 395-401

SCHWARTZ-PORSCHKE, D. (1994):

Seizures. In: K.G. Braund (Hrsg.) Clinical syndromes in veterinary neurology. 2nd ed.

Mosby, Missouri, S. 238-251

SELBY, L.A., H.M. JR. HAYES, S.V. BECKER (1979):

Epizootiologic features of canine hydrocephalus.

Am J Vet Res 1979; 40: 411-413

SHELL, L.G. (1993):

The differential diagnoses of seizures. Symposium on seizure disorders.

Vet Med 1993; 88: 629-640

SRENK, P., A. JAGGY, C. GAILLARD, A. BUSATO, P.HORIN (1994):

Genetic basis of idiopathic epilepsy in the Golden Retriever.

Tierärztl Praxis 1994; 22: 574-578

STEINLEIN, O.K. (1998):

New insights into the molecular and genetic mechanisms underlying idiopathic epilepsy.

Clin Genet 1998; 54: 169-175

SUMMERS, B.A., J.F. CUMMINGS, A. DELAHUNTA (Hrsg.) (1995):

Veterinary Neuropathology.

Mosby, Missouri, S. 244-246

TERWINDT, G.M., R.A. OPHOFF, J. HAAN, R.A. SANDKUIJL, R.R. FRANTS, M.D.
FERRARI (1998):

Migraine, ataxia and epilepsy: A challenging spectrum of genetically determined calcium channelopathies. Dutch Migraine Genetics Research Group.

Eur J Hum Genet 1998; 6: 297-307

THOMAS, W.B., R.O. SCHUELER, J.N. KORNEGAY (1995):

Surgical excision of a cerebral arteriovenous malformation in a dog.

Progress Vet Neurol 1995; 6: 20-23

URBICH, R. (1974):

Untersuchungen zur Ätiologie und Klinik der zerebralen Anfallsleiden beim Schottischen Schäferhund (Collie).

Med Vet Diss Giessen

VAN DER VELDEN, N.A. (1968):

Fits in Tervuren Shepherd dogs: A presumed hereditary trait.

J Small Anim Pract 1968; 9: 63-70

VIITMAA, R., L.A. CIZINAUSKAS, E. BERGAMASCO, E. KUUSELA, P. PASCOE, A.M. TEPPONEN, T.S. JOKINEN, L. KIVISAARI, M. SNELLMAN (2006):

Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy.

J Vet Int Med 2006; 20: 305-310

WALLACE, M.E. (1975):

Keeshonds: A genetic study of epilepsy and EEG readings.

J Small Anim Pract 1975; 16: 1-10

WALLACE, R.H., D.W. WANG, R. SINGH, I.E. SCHEFFER, A.L. JR. GEORGE, H.A. PHILLIPS, K. SAAR, A. REIS, E.W. JOHNSON, G.R. SUTHERLAND, S.F. BERKOVIC, J.C. MULLEY (1998):

Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B.

Nat Genet 1998; 19: 366-370

WALLACE, R.H., C. MARININ, S. PETROU, L.A. HARKIN, D.N. BOWSER, R.G. PANCHAL, D.A. WILLIAMS, G.R. SUTHERLAND, J.C. MULLEY, I.E. SCHEFFER, S.F. BERKOVIC (2001):

Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures.

Nat Genet 2001; 28: 11-19

WIESNER, E., R. RIBBECK (Hrsg.) (2000):

Lexikon der Veterinärmedizin, 4. Auflage

Enke Verlag, Stuttgart, S. 432

WYLER, A.R., K.J. BURCHIEL, A.A. WARD JR. (1978):

Chronic epileptic foci in monkeys: Correlation between seizure frequency and proportion of pacemaker epileptic neurons.

Epilepsia 1978; 19: 475-483

WYLLIE, E., H. LUDERS (Hrsg.) (1994):

Classifications of epilepsies. In: The treatment of epilepsy: Principles and practice.

Lea & Febiger, Philadelphia, S. 492-493

YAMASAKI, H., H. FURUOKA, M. TAKECHI, C. ITAKURA (1991):

Neuronal loss and gliosis in limbic system epilepsy in the dog.

Vet Pathol 1991; 28: 540-542

9 ANHANG

Abbildung 1: Border Terrier



Abbildung 2: Fragebogen für Tierbesitzer und Züchter

Tierärztliche Hochschule Hannover
Klinik für kleine Haustiere
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover

FRAGEBOGEN ZUM ANFALLSLEIDEN BEI BORDER TERRIERN

Sehr geehrte(r) Halter(in) eines Border Terriers,

zur Klärung der Häufigkeit des Auftretens und der Art von Anfällen bei Border Terriern bitten wir Sie, folgenden Fragebogen auszufüllen und an die oben aufgeführte Adresse zu senden.

1. Angaben zur Halterin/ zum Halter (Bitte eintragen):

Name: _____ Adresse: _____

2. Wie viele Border Terrier besitzen Sie? (Bitte Anzahl eintragen): _____

3. Züchten Sie Border Terrier? (Bitte ankreuzen):

Ja Nein

4. Angaben zum Hund (Bitte eintragen):

Name: _____ Alter: _____ Geschlecht: _____

5. Treten bei Ihrem Hund Anfälle auf? (Bitte ankreuzen):

Ja Nein

6. Ist bekannt, ob die Eltern des Hundes Anfälle hatten? (Bitte ankreuzen):

Ja Nein

Wenn ja, welches Elternteil?: _____

7. Ist bekannt, ob Wurfgeschwister Anfälle haben? (Bitte ankreuzen):

Ja Nein

Wenn ja, wie viele/ welche? (Bitte eintragen): _____

8. In welchem Alter wurde bei Ihrem Hund der erste Anfall beobachtet? (Bitte eintragen):

9. Wie häufig treten die Anfälle auf? (Bitte ankreuzen und Anzahl eintragen):

- | | |
|--|---------------|
| <input type="checkbox"/> Vereinzelt pro Jahr | Anzahl: _____ |
| <input type="checkbox"/> Mehrfach pro Monat | Anzahl: _____ |
| <input type="checkbox"/> Mehrfach pro Woche | Anzahl: _____ |

10. Wurde der Hund tierärztlich untersucht? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

Wenn ja, welche Diagnose wurde gestellt? (Bitte ankreuzen und ggf. eintragen):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Epilepsie | <input type="checkbox"/> Lebererkrankung |
| <input type="checkbox"/> Darmerkrankung | <input type="checkbox"/> Hauterkrankung |
| <input type="checkbox"/> Herzerkrankung | <input type="checkbox"/> Anderes: _____ |

11. Wird der Hund gegen die Anfälle behandelt? (Bitte ankreuzen und eintragen):

- Nein
- Ja Welches Medikament: _____
Welche Dosierung : _____
Welche Diät : _____

Besteht eine Besserung durch die Medikamente? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

Besteht eine Besserung durch die Diät? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12. Bitte schildern Sie kurz den Ablauf eines Anfalls (Beginn, Verlauf, Nachphase).
(ggf. Rückseite des Fragebogens nutzen):

12.1. Bemerken Sie, dass Ihr Hund einen Anfall bekommen wird (verhält er sich vor dem Anfall abnormal)? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.2. Tritt der Anfall nach der Futteraufnahme auf, oder wenn der Hund nüchtern ist? (Bitte ankreuzen):

- Nach der Futteraufnahme Nüchtern

12.3. Tritt der Anfall aus dem Schlaf heraus auf? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.4 Sind die Anfälle unterschiedlich stark ausgeprägt (gesamter Körper oder nur Teile des Körpers – wie z.B. im Kopfbereich oder an den Beinen)? (Bitte ankreuzen und ggf. Eintragen):

- Gesamter Körper Teile des Körpers

welche: _____

12.5 Ist der Hund während des Anfalls am ganzen Körper steif? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.6. Macht der Hund während des Anfalls Ruderbewegungen? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.7. Finden mehrere Anfälle hintereinander statt? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.8. Verliert der Hund während des Anfalls das Bewusstsein? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.9. Setzt der Hund während des Anfalls Kot und/ oder Urin ab? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

12.10. Ist der Hund zwischen den Anfällen unauffällig? (Bitte ankreuzen):

- Ja Nein

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme an der Aktion und der Rücksendung des Fragebogens.

Danksagung

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Andrea Tipold für die stets engagierte und freundschaftliche Betreuung. Ihre jederzeit gewährte Erfahrung, wissenschaftliche Beratung und aufrichtige Unterstützung bei Fragen und Problemen jeder Art waren unersetzlich und ermöglichten nicht nur die Anfertigung dieser Dissertation. Durch die Arbeit mit ihr habe ich die Neurologie als sehr spannendes Fachgebiet für mich entdeckt.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Ottmar Distl für die gewährte Unterstützung und Beratung in der genetischen Ausarbeitung des Themas.

Ganz besonders bedanke ich mich auch bei Herrn Jörn Wrede, der mir mit seinen umfangreichen EDV-Kenntnissen stets hilfreich zur Seite stand und bei Herrn Dr. Henning Hamann, der mein Verständnis von Datenbearbeitungsprogrammen und statistischen Auswertungen wesentlich verbesserte und mir mit seiner gedulden und hilfsbereiten Art jeder Zeit zur Seite stand. Herrn Ingo Schwan danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der Pedigrees.

Mein besonderer Dank gilt Frau Katharina Bottenberg und dem Klub für Terrier, welche die Abstammungsdaten zur Verfügung stellten, ohne welche die Datenauswertung sowie sämtliche genetische Untersuchungen nicht hätten stattfinden können.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. Adrian Sewell für die Durchführung des metabolischen Screenings und die allzeit gewährte fachliche Beratung.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Thomas Spillmann, der durch seine Organisation und Unterstützung im Rahmen der Planung der Fragebogenaktion entscheidend zur Entstehung der Studie beitrug.

Herrn Prof. Dr. Ingo Nolte danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinen Neuro-Kollegen der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover für geduldige Erklärungen und jede Menge Spaß bedanken. Henning danke ich ganz herzlich für das Formatieren der Doktorarbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Amelie, Katja und Rose für eine bedingungslose Freundschaft, jede Menge Lachen und Unterstützung in jeder Lebenslage. Ihr seid die besten Freunde, die man sich wünschen kann!

Ich bedanke mich auch ganz herzlich bei meiner gesamten Familie für den Zusammenhalt in guten und in weniger guten Zeiten.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich auch bei Philipp, der mich durch seine Liebe und Zuneigung Optimismus und Selbstbewusstsein lehrt und mir unendlich Kraft, Mut und Zielstrebigkeit verleiht. Schön, dass es Dich gibt und 1000 Dank für Deine bedingungslose Liebe!

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die liebevolle Anteilnahme und selbstlose Unterstützung in jeglicher Form, die es mir ermöglichten, mein Studium und die Promotion in dieser Form zu absolvieren. Danke, dass Ihr immer für mich da seid!