

Cerebelläre Abiotrophie bei Vollblutaraber - Fohlen

H. Gerber¹, Cl. Gaillard², R. Fatzer³, E. Marti¹, B. Pfistner⁴, B. Sustronck⁵, G. Ueltschi¹, H.P. Meier¹, C. Herholz¹, R. Straub¹, U. Geissbühler¹ und V. Gerber¹

¹ Klinik für Nutztiere und Pferde, Universität Bern, Schweiz

² Institut für Tierzucht, Universität Bern, Schweiz

³ Institut für Tierneurologie, Universität Bern, Schweiz

⁴ Schweizer Zuchtgenossenschaft für arabische Pferde

⁵ Universität Gent, Belgien

Einleitung

Die cerebelläre Abiotrophie oder Hypoplasie von Araberfohlen ist eine der seltenen Kleinhirnkrankheiten des Pferdes. Wohl ist sie offenbar hereditärer Natur, doch ist ihr Erbgang bisher unklar geblieben, und ihre Bedeutung wird vielerorts heruntergespielt, obgleich sie in gewissen amerikanischen Blutlinien eine Morbiditätsrate von 6 bis 8 Prozent aller Fohlen erreicht (Sponseller, 1967). Die bezeichnenden Schäden bestehen in einem markanten Schwund und in einer Degeneration der Purkinje-Zellschicht der Kleinhirnrinde; dieser Prozeß scheint manchmal in utero einzusetzen (Hypoplasie), häufiger indessen einige Wochen nach der Geburt (Abiotrophie). Was ihn in Gang setzt, ist unklar. Es wird an verschiedene Virusinfektionen gedacht. Die Krankheit ist in den USA beschrieben worden (Sponseller, 1967; Turner-Beatty et al., 1985; De Bowes et al., 1987; De Lahunta, 1983, 1990; Rooney 1969, 1971; Mayhew, 1989; Mac Kay and Mayhew, 1991; De Bowes and Gift, 1992). Die europäischen Berichte stammen aus England (Palmer et al. 1973), aus Belgien (Sustronck et al., 1990), Finnland (Multia et al., 1991) und Spanien (Riber et al., 1991).

Außerdem liegen Einzelbeobachtungen vor (Dungworth and Fowler, 1966), und bei anderen Pferderassen werden ähnliche Fälle beschrieben, so beim Englischen Vollblut (Wheat and Kennedy, 1957; Oliver, 1975; Mayhew, 1988), bei part-bred Nachkommen zweier Araberhengste aus einer Stute unbekannter Abstammung (Baird and Mackenzie 1974), einem Welsh-Mountain-Fohlen (Böhm, 1975) und einem Kreuzungsprodukt Welsh Cob x Araber (Fraser, 1966). Von Fraser (1966) wurde anscheinend der Ausdruck „Abiotrophie“ in die Pferdemedizin eingeführt, der sich nun in der englisch-amerikanischen Literatur eingebürgert hat (De Lahunta, 1983; Koterba et al., 1990) und der hier verwendet wird, wiewohl gegen seinen Gebrauch berechnete Einwände erhoben werden können.

Zusammenfassung

Bei vier Vollblutaraber-Saugfohlen wurde die Diagnose „cerebelläre Abiotrophie“ gestellt. Die klinischen Erscheinungen wurden dominiert durch schwere Ataxie, vorne ausgeprägter als hinten, durch Dys- und Hypermetrie und vor allem durch einen Intentionstremor des Kopfes. Der Droh- oder Lidreflex war unterdrückt. Den klinischen Erscheinungen liegt ein fast vollständiger Schwund der Purkinjezellschicht zugrunde. Die Analyse der Stammbäume dieser Fohlen, ergänzt durch sieben belgische und einen finnischen Fall, läßt einen autosomal-rezessiven Erbgang als sehr wahrscheinlich erscheinen. Alle Fohlen waren auf „Skowronek“ ingezüchtet, zum Teil außerdem auch auf dessen Großvater „Rymnik“.

Schlüsselwörter: Araber-Vollblut, cerebelläre Ataxie: Klinik, Histopathologie, Populationsgenetik

Cerebellar abiotrophy in pure-bred Arabians

Four pure-bred Arabian foals showed severe central nervous symptoms at three weeks to three months of age. The clinical diagnosis „cerebellar abiotrophy“ was established and later confirmed histopathologically in three of the cases (one foal was not available for autopsy).

The dominant clinical signs consisted in severe ataxia, distinctly more pronounced in the front legs (including rump ataxia), in dys- and extreme hypermetric gaits and - above all - in an intention tremor of the head. The menace or blink reflex was absent although the vision of the foals was probably unimpaired.

The clinical signs were due to an almost total hypoplasia or atrophy of the Purkinje cell layer.

The analysis of the pedigrees of the four Swiss cases, as well as of seven Belgian and one Finnish case showed that all foals were inbred to Skowronek, a stallion born in 1909 in the Ukraine and used predominantly in England. All foals trace to Skowronek through his son Naseem (England, later in Russia) and/or his grandson Nana Sahib (Spain). In addition, some of the foals also trace, through Bakszys and not through Skowronek, to Skowronek's grandfather Rymnik. An autosomal recessive mode of inheritance of the trait is the most likely.

keywords: pure-bred Arabian, cerebellar ataxia: clinical picture, histopathology, population genetics

Die cerebelläre Abiotrophie der Araber wird mit der autosomal-rezessiv vererbten Kleinhirnhypoplasie der Gotlandponies in Schweden verglichen und ihr oft gleichgestellt (Björck et al., 1973). Die cerebelläre Oldenburger Fohlenataxie ist ebenfalls sicher hereditärer Natur, hebt sich sonst aber deutlich von der Krankheit der Araber ab (Hippen, 1949; Koch und Fischer, 1950, 1951, 1952; Weyers, 1954). Unklar ist die Beziehung der Krankheit zu der in Deutschland beschriebenen „Kreuzlähme“ (Nieberle und Cohrs, 1954, 1961; Schmidt, 1949; Weischer, 1944 und 1946). Kein Zusammenhang besteht mit der in Neu-Kaledonien beobachteten Kleinhirnerkrankung, die offenkundig toxischen Ursprungs gewesen ist (Le Gonidec et al., 1981)

Material und Methoden

Tiere

Wir berichten hier von vier Vollblut-Araberfohlen; drei davon sind hospitalisiert und an der Klinik euthanasiert wor-

Tab. 1: Anamnestiche Angaben zu den schweizerischen Fällen

Anamnestic findings in the Swiss cases

Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter bei Erkrankung	Alter bei Euthanasie
1	Vollblut-Araber (VA)	Stute	3 Mo	100 Tage
2	VA	Hengst	3 Wo	27 Monate
3	VA	Hengst	11 Wo	14 1/2 Monate
4	VA	Stute	ab Geburt? 3 Mo	13 Monate

den. Vom vierten verfügen wir über genügende anamnestiche und klinische Angaben.

Die wichtigsten Angaben zu den Fohlen sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Fälle 1 bis 3 sind histopathologisch gesichert, Fall 4 wird aufgrund der typischen klinischen Erscheinungen aufgenommen. Es handelt sich um das Produkt einer Halbgeschwister-Paarung. Die Fohlen 1 und 2 haben den gleichen Vater und mütterlicherseits überdies die gleiche Großmutter.

Die Tiere 1 bis 3 wurden klinisch eingehend untersucht. Liquor cerebrospinalis wurde von den Fällen 1 und 3 gewonnen, von Nr. 3 liegt außerdem ein Elektro-Encephalogramm vor. Bei den Fohlen 1 und 2 haben wir versucht, das Cerebellum mit intrathekal gegebenem Kontrastmittel radiologisch darzustellen (Isovist, Schering; Imagopaque, Nykomed).

Ein Fohlen (Fall 1) wurde auf seinen Equinen-Leukozyten-Antigen-Haplotyp untersucht (Lazary et al., 1988). Von 98 anderen Vollblutarabern wurden die (ELA=Spezifitäten auf ihre Beziehung zur Abstammung näher angesehen.

Tab. 2: Verwandtschaftliche Angaben zu den Fällen

Parentage in the cases analysed: Inbreeding and influence of Skowronek

Fall	Inzuchtgrad in %	ingezüchtet auf	Blutanteil von Skowronek in %
Schweiz 1	1.16	Skowronek, Witraz ¹⁾ , Trypolis, Ofir, Canaria	2.2
2	1.15	Skowronek, Witraz ¹⁾ , Trypolis, Ofir, Canaria	1.8
3	0.40	Skowronek	9.0
4	13.90	Großmutter L. ²⁾ , Sid Abouhom, Gandhi, Nazeer, Mansour, Shaloul	1.2
Belgien 5	0.90	Naseem, Rissalma	6.3
6	1.19	Skowronek, Naseem, Rissalma	7.4
7	0.50	Skowronek, Naseem, Priboj ³⁾	4.1
8	0.90	Skowronek, Naseem	7.2
9	0.44	Naseem	5.1
10	0.60	Skowronek, Priboj ³⁾	5.9
11	0.78	Naseem, Priboj ³⁾	5.5
Finnland 12	6.45	Skowronek, Naseem, Aswan	3.1

¹⁾ Witraz über Bakszys zu Rymnik, Großvater mütterlicherseits von Skowronek

²⁾ Großmutter L. ist ingezüchtet auf Nana Sahib, Gandhi, Ursus (F = 3.7 %)

³⁾ Priboj über Bakszys zu Rymnik, über Kalina zu Ibrahim, Vater von Skowronek

Neuropathologie

Die Fohlen 1–3 wurden nach der Euthanasie pathologisch-anatomisch untersucht, Gehirn und Rückenmark sorgfältig entnommen und der histopathologischen Untersuchung zugeführt (Paraffinschnitte 4µ; Fixation Formalin 4 %; HE-Färbung).

Stammbaumanalysen

Die Stammbaumanalysen sämtlicher Fohlen stützen sich auf mindestens sechs, in den meisten Fällen aber auf acht bis zehn Ahnengenerationen. Analysiert wurden auch die Abstammungen von sieben Fällen aus Belgien (vier davon histopathologisch gesichert; s. *Sustronck* et al., 1990) sowie eines Fohlens aus Finnland (*Multia* et al. 1991). Für jedes der erkrankten schweizerischen und ausländischen Fohlen wurde der Inzuchtgrad nach *Wright* (1921) berechnet.

Zum Vergleich und zur Kontrolle wurden 793 Stammbäume aus dem Schweizer Stutbuch für Vollblutaraber (Bände 2–5) ausgewertet; importierte Tiere wurden außerdem nach dem Herkunftsland gruppiert. Überdies sind die Pedigrees aller 1992 in der Schweiz geborenen Vollblutaraber-Fohlen analysiert (127 Tiere) und den Verlusten im Saugfohlenalter gegenübergestellt worden.

Resultate

Klinik

Das klinische Bild der cerebellären Abiotrophie ist bekannt; wir beschränken uns auf eine kurze Beschreibung der Kardinalsymptome, die zusammen mit der Tatsache, daß es sich beim betreffenden Patienten um einen Voll-

blutaraber handelt, für eine klinische Diagnose ausreichen. Die folgenden Zeichen waren bei unseren Fällen stark ausgeprägt: Die Ataxie zeichnete sich dadurch aus, daß sie den ganzen Körper betraf: der Gang war schwankend, taumelnd bis torkelnd. Die Vordergliedmaßen waren viel deutlicher betroffen als die Hinterbeine. Die Bewegungen vorn werden als Stech- oder Paradeschritt bezeichnet; auch hinten waren einzelne Schritte dys-, meist hypermetrisch, die Beine wurden „mähend“ vorgeführt. Im Stallgang oder an Mauern schoben sich die Pferde gelegentlich angelehnt den Wänden entlang. Ein Rückwärtstreten war den meisten Patienten unmöglich; zwang man sie dazu, bestand die Gefahr eines Überschlagens in der Längsachse nach hinten. Im Stand nahmen die Tiere gern eine breitbeinig-grätschende Stellung ein, sowohl vorne als auch hinten, offenbar ein Versuch, sicherer zu stehen, aber auch Ausdruck einer gestörten Propriozeption (Abb. 1). Ein besonders wichtiges Symptom, das nie fehlte, bestand in einem feinen bis groben Tremor des Kopfes, der horizontal oder vertikal sein konnte und der sich verstärkte, wenn das Fohlen eine Absicht, z.B. Saugen, verwirklichen wollte: Intentionstremor bei zielgerichteten Kopfbewegungen.

Der Lid- oder Drohreflex fehlt meistens oder er ist träge. Ein Nystagmus ist in der Regel nicht vorhanden. Zeitweise scheint eine lokale Hyperästhesie aufzutreten.

Die hämatologische und klinisch-chemische Untersuchung des Serums hat keine bezeichnenden Resultate gezeitigt. Auch die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ergab keine brauchbaren Abweichungen von der Norm.

Das EEG von Fall Nr. 3 wurde als normal angesehen.

Die Röntgenuntersuchung des Schädels und der Halswirbelsäule dient vor allem der Differenzierung von cervicalen Ataxien. Die intrathekale Kontrastmitteldarstellung des Cerebellum war im Fall Nr. 1 erfolgreich (Abb. 2), eine Hypoplasie oder Abiotrophie muß aber sehr ausgeprägt sein, um eine sichere Interpretation zu erlauben.

Pathologische Anatomie

Makroskopisch wurden bei keinem der 3 Fohlen, die postmortal untersucht werden konnten, pathologische Abweichungen festgestellt. Auch das zentrale Nervensystem, inklusive Kleinhirn, war bei allen Tieren makroskopisch normal.

Neuropathologie

Die mit Sicherheit zum Krankheitsgeschehen gehörenden Läsionen liegen bei allen 3 Fohlen im Kleinhirn und stimmen gut mit den in der Literatur beschriebenen überein (Dungworth and Fowler 1966; Turner-Beatty et al., 1985; De Bowes et al., 1987). Es bestehen lediglich graduelle Unterschiede in der Ausprägung. Die Molekularschicht ist reduziert, ebenso die Körnerzellschicht (Abb. 3, 4), die außerdem besonders beim zweijährigen Hengst (Fall 2) Rarifikation und deutliche Glomeruli (Parenchyminseln) aufweist (Abb. 4). Die Hauptveränderung ist ein fast vollständiger Schwund der Purkinjezellen (Abb. 3, 4, 5). Bei den beiden jüngeren Fohlen (Fälle 1 und 3) findet sich begleitende Gliose. Die Morphologie der noch vorhandenen Pur-

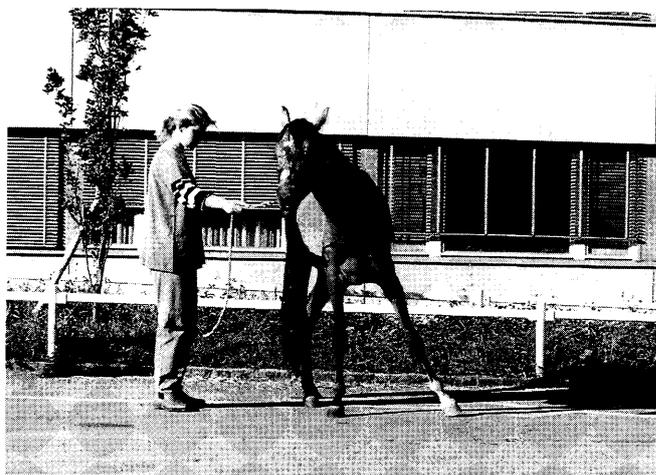


Abb. 1a: Unsicheres, meist breitbeiniges, grätschendes Stehen (Fall 3)

Insecure, broad-based stance in case 3.

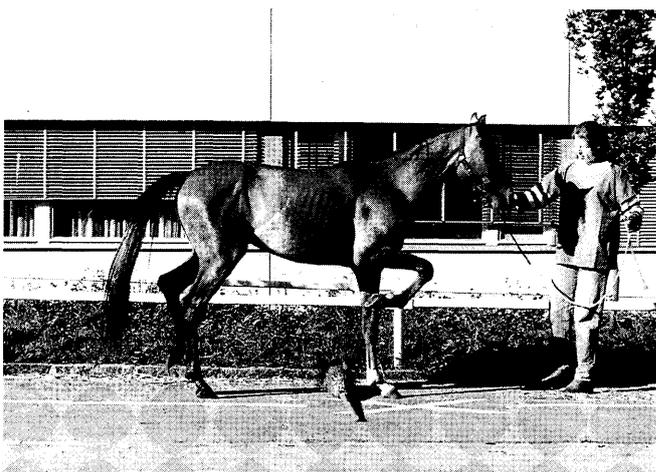


Abb. 1b: Hypermetrisches Überschreiten eines kleinen Hindernisses am Boden.

Hypermetric stepping over a broom stick.



Abb. 2: Intrathekale Darstellung des Cerebellum bei einem drei Monate alten Fohlen. Die radiologische Kontrastuntersuchung sichert die Diagnose nicht!

Intrathecal contrast radiography in a three-month-old foal. This method does not confirm the clinical diagnosis.

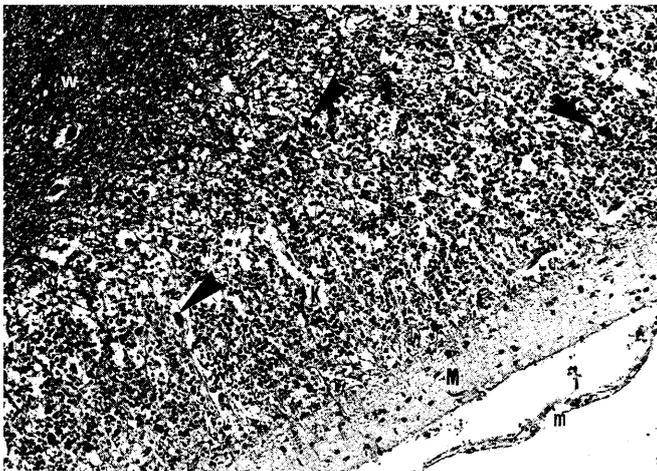


Abb. 3 Hengstfohlen, 1 jährig. Kleinhirncortex, reduzierte Molekularschicht (M), lockere Körnerschicht (K). Nur vereinzelte geschrumpfte Purkinjezellen in abnormer Lage (Pfeilspitzen). w. normale weiße Substanz; m: Meningen. HE 100x

Colt, 1 year. Cerebellar cortex, molecular layer (M) reduced, loose texture of granular layer (K). Few degenerating Purkinje cells (arrow heads) mostly in abnormal position. w: normal white matter; m: meninges. HE 100x

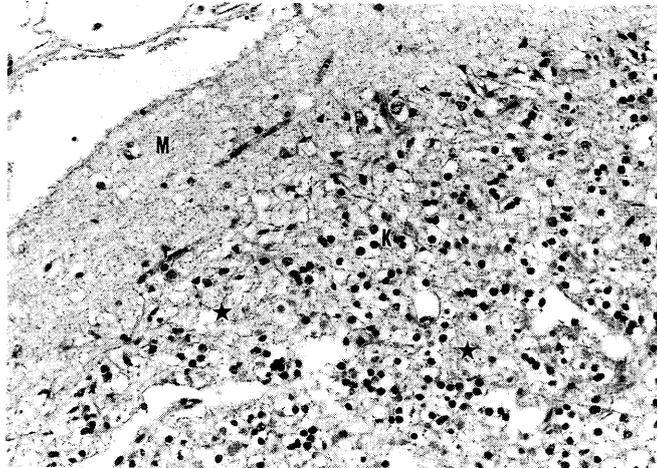


Abb. 4: Hengstfohlen, 2jährig. Reduzierte Molekularschicht (M), Rarefizierung der Körnerzellschicht (K), dadurch deutliche Parenchyminseln (Sterne), vollständiges Fehlen der Purkinjezellen. HE 200x

Colt, 2 years. Molecular layer reduced (M), rarefaction of granular layer (K), large glomerula (asterisk), total lack of Purkinje cells. HE 200x

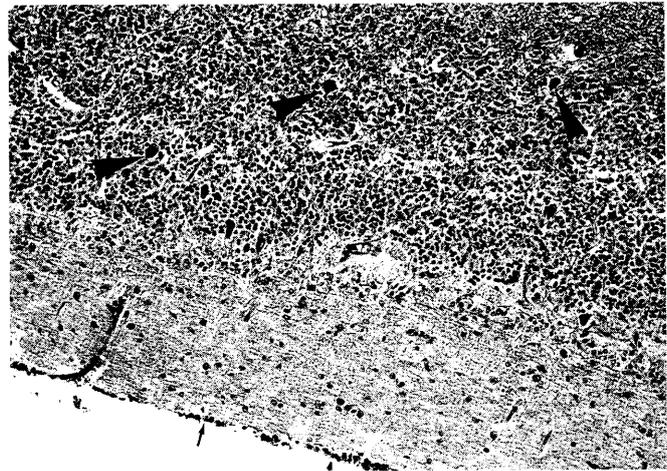


Abb. 5: Stutfohlen, 3 Monate. Kleinhirncortex; deutliche 1. Körnerschicht (Pfeile), fast vollständiges Fehlen der Purkinjezellen, vorhandene geschrumpft und in abnormer Lage (Pfeilspitzen). HE 100x

Filly foal, 3 months. Cerebellar cortex, marked Obersteiner layer (arrows), no normal Purkinje cells; the few present (arrow heads) are shrunken and in abnormal position. HE 100x

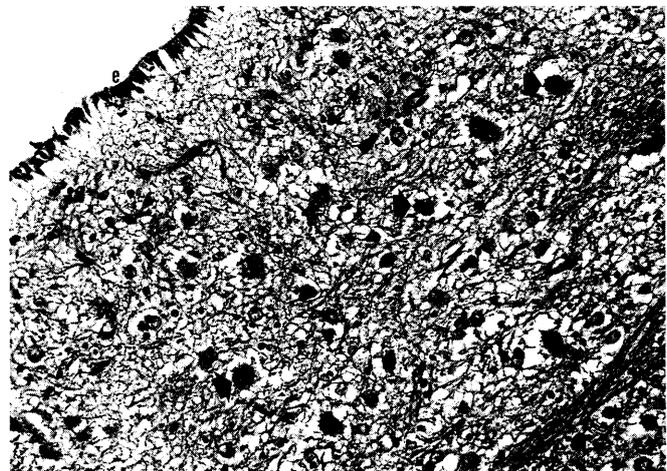


Abb. 6: Hengstfohlen, 2jährig. Ansammlung geschwollener Axone subependymal in Nucleus habenularis (kurze Pfeile) e: Ependym des dritten Ventrikels. HE 200x

Colt, 2 years. Subependymal swollen axons in habenular nucleus of dorsal thalamus (short arrows). e: ependyma of third ventricle. HE 200x

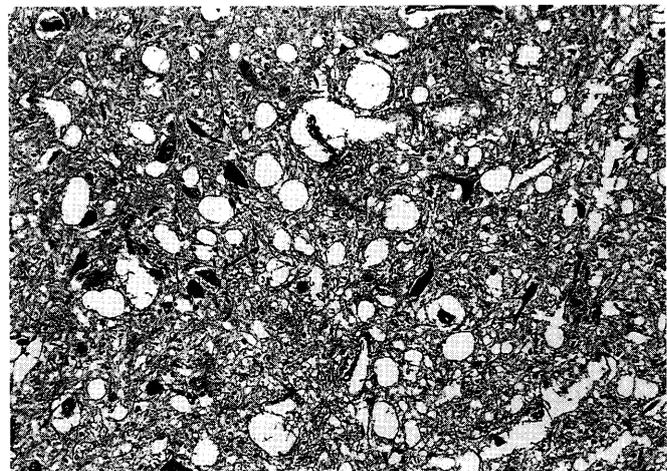


Abb. 7: Hengstfohlen, 2jährig. Oedem der Kleinhirnrkerne. HE 100x

Colt, 2 years. Edema of cerebellar nuclei. HE 100x

kinjezellen variiert; sie sind entweder normal, geschrumpft mit pyknotischem Kern, vakuolisiert oder in abnormer Lage, d.h. in der Körnerschicht, lokalisiert (Abb. 3, 5).

Die Obersteinersche Schicht (1.Körnerschicht) scheint nicht betroffen; sie ist beim 3 Monate alten Fohlen (Fall 1) gut ausgebildet (Abb. 5). Die von *Turner-Beatty* et al. (1985) beschriebenen Verkalkungen im Thalamus sind in unserem Material nicht zu beobachten; dagegen weist das Gehirn des zweijährigen Hengstes (Fall 2) im Thalamus rund um den dorsal der Massa intermedia gelegenen Abschnitt des 3. Ventrikels multiple, geschwollene Axone auf (Abb. 6). Bei diesem Tier besteht zudem ein ausge-

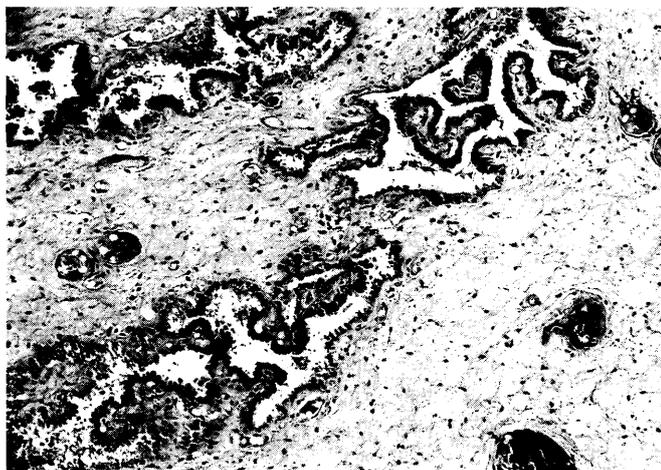


Abb. 8: Stutfohlen, 3 Monate. Oedematöse Verquellung der Plexus chorioidei. HE 100x

Filly foal, 3 months. Edematous swelling of choroid plexus. HE 100x

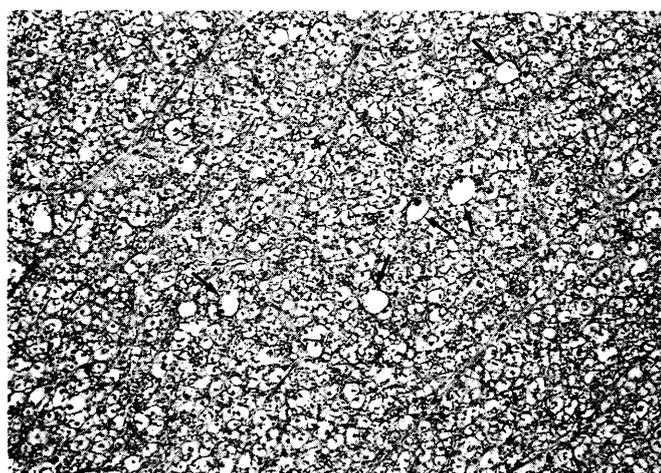


Abb. 9: Hengstfohlen, 1 jährig. Milde Myelopathie mit geschwollenen Markscheiden (Pfeile). HE 100x

Colt, 1 year. Mild myelopathy with swollen myelin sheaths (arrows). HE 100x

prägendes Ödem der Kleinhirnerne (Abb. 7). Die Plexus chorioidei von Fall 1 sind außer im 4. Ventrikel oedematös verquollen (Abb. 8), nur inselweise finden sich normale Plexuszellen in einer eosinophilen, feinfaserigen Matrix. Beim einjährigen Hengst (Fall 3) liegt eine leichtgradige Myelopathie mit disseminierten geschwollenen Markscheiden und selten Makrophage besonders in den Ventral- und den ventro-lateralen Seitensträngen, sowie vereinzelt geschwollenen Axonen in den Dorsalsträngen vor (Abb. 9).

Pedigrees

Die Stammbaumanalyse der erkrankten Fohlen hat ergeben, daß alle, direkt oder indirekt, auf den 1909 im Gestüt Antoniny (damals Polen) geborenen und 1913 nach England exportierten Hengst „Skowronek“ ingezüchtet sind. Andere Linien, auf die unsere Fälle zum Teil intensiver ingezüchtet worden sind (etwa Witraz-Ofir, Gandhi-Ursus usw.) kommen für einen rezessiven Erbgang nicht in Frage. Die schweizerischen Verhältnisse sind in Abbildung 10 dar-

gestellt (die Namen noch lebender Pferde sind aus Rücksicht auf die Besitzer nicht aufgeführt). Es wird daraus klar, daß der Skowronek-Sohn Naseem (England und Rußland) und der in Spanien geborene Enkel Nana-Sahib zur Erklärung des Erbgangs eigentlich ausreichen würden, doch sind andere Söhne und Töchter von Skowronek ebenfalls potentielle Merkmalsträger. Auch die belgischen und der finnische Fall gehen alle väterlicher- und mütterlicherseits über Naseem auf Skowronek zurück. Nimmt man den Großvater mütterlicherseits von Skowronek, Rymnik 1876, als Ausgangspunkt, so eröffnet sich die Möglichkeit einer Vererbung des Merkmals über Parada, Mutter von Bakszysz und über dessen wichtige Nachkommen Witraz, Wielki Szlem und Comet, der allerdings auch Blut von Jakolska, der Mutter von Skowronek führt. Über Bakszysz und Parada läßt sich auch der vor allem für einige der belgischen Fälle bedeutsame Priboj auf Rymnik zurückführen. Dieser Hengst ist aber auch über die mit Bakszysz verpaarte Kalina ein Nachkomme von Ibrahim, dem Vater von Skowronek. Die Möglichkeit „Bakszysz-Rymnik“ würde die Übertragung eines rezessiven Merkmals für die schweizerischen Fälle 1–3 erklären, während Skowronek für Fall 4 allein in Frage kommt. Unter den Fällen 5–11 Belgien und 12 Finnland gehen drei belgische und das finnische Fohlen nicht nur über Skowronek, sondern auch über Bakszysz auf Rymnik zurück

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß der Inzuchtgrad (F) der erkrankten Fohlen mit zwei Ausnahmen zwischen 0.4 und 1.2 % liegt; der deutlich höhere Wert des Fohlens 4 ist durch eine Halbgeschwisterpaarung zustande gekommen, wobei die gemeinsame Mutter der Elterntiere selber auf Nana Sahib ingezüchtet ist (F = 3.7 %). Der finnische Fall 12 stammt aus einer Onkel-Nichte-Paarung. Die Tabelle zeigt auch, daß der Anteil an „Skowronek-Blut“ zwischen 1.2 und 9 % schwankt.

In Tabelle 3 werden die Resultate der Kontrolluntersuchung an 793 Pferden aus dem Schweizerischen Stutbuch zusammengefaßt. Was die Schweiz anbelangt, übt das Gestüt X einen unverhältnismäßig großen Einfluß aus, weshalb es gesondert aufgeführt wird. Von den 793 analysierten Stammbäumen weisen 230 Tiere, d.h. 29 %, Skowronek mütterlicher- und väterlicherseits auf. Bei den in der Schweiz gezogenen Pferden beträgt der Anteil der auf Skowronek ingezüchteten Tiere 141 von 434 (32.8 %; ohne Gestüt X 70 von 353, d.h. 19.8 %). Unter den Importländern stellen England, Rußland, Holland, Spanien und Nordamerika besonders viele Pferde, die Skowronek führen. Der Anteil der Pferde, die nicht auf Skowronek zurückgehen, ist bei den aus Deutschland importierten Tieren knapp doppelt so hoch wie bei den in der Schweiz gezogenen Arabern (58.6 vs 31.8 %). Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p = 0.0001$).

Tabelle 4 zeigt die Todesfälle bei jungen Saugfohlen im Fohlenjahrgang 1992. Die Todesursache läßt sich für die elf vor oder nach dem Absetzen eingegangenen oder euthanasierten Tiere nicht mehr sicher abklären; zwei der toten Tiere sind unsere Fälle 1 und 2. Der Anteil der Verluste ist bei den auf Skowronek ingezüchteten Fohlen dreimal

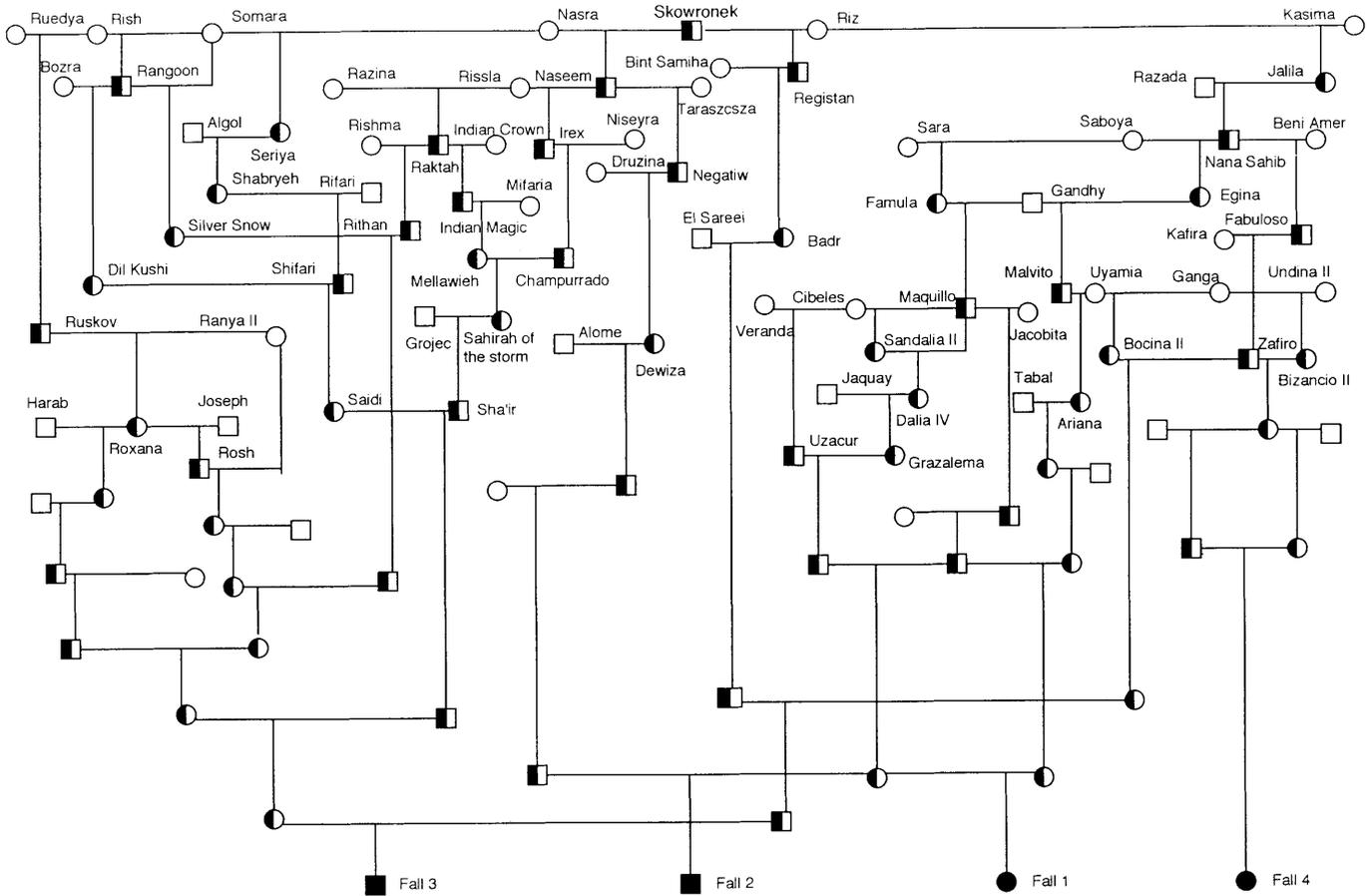


Abb. 10: Linien-Stammbaum der vier schweizerischen Fälle. Die Namen der lebenden Pferde sind ausgelassen. Leere Symbole: Pferde ohne Skowronek-Blut. Schwarze Symbole: erkrankte Tiere Vertikal halb-gefüllte Symbole: potentielle Merkmalsträger zurückgehend auf Skowronek.
 Line pedigree of the four Swiss cases. The names of still living animals are not given. Blank symbols: horses not tracing back to Skowronek. Black symbols: horses with cerebellar abiotrophy Half-filled symbols: horses tracing back to Skowronek; potential carriers of the trait.

höher als bei den anderen Fohlen. Diese erhöhte Mortalitätsrate weist eine Signifikanzschwelle von $p = 0.06$ auf (exakter Test nach Fisher; einseitig).

Equine Leukozyten Antigene

Fall 1 weist die ELA-Haplotypen A1, BW21, DBe VIII/A1, BW21, D unknown auf. In Tabelle 5 stellen wir die ELA Spezifitäten von 98 Vollblutarabern zusammen. Es zeigt sich, daß unter den Klasse I Antigenen A1, A14 und A20 bei Tieren mit Skowronek auf Mutters und Vaters Seite übervertreten sind; die Klasse II Spezifitäten DBe VIII und DW13 kommen überhaupt nur bei Tieren mit diesem Blut vor. Die Klasse I B Locus Spezifität BW21 ist ebenfalls übervertreten. Auf der anderen Seite ist eindrücklich, daß AW11 und A19 nur bei Pferden ohne Skowronek-Einfluß zu finden sind.

Diskussion

Das klinische Bild „Kleinhirntaxie“ ist an sich bezeichnend genug, um eine recht sichere Diagnose zu rechtfertigen. Nimmt man die Tatsache dazu, daß es sich um ein Vollblutaraber-Fohlen handelt und daß die Symptome meistens wenige Wochen nach der Geburt aufzutreten

pflügen, so ist auch die Präzisierung der Diagnose erlaubt: „cerebelläre Abiotrophie“ oder bei Manifestationen kurz nach der Geburt „Hypoplasie“. Man wird indessen zum sicheren Ausschluß cervico-spinaler Ataxien, ganz besonders der bei Arabern relativ häufigen occipito-atlanto-axialen Mißbildungen, eine Röntgenuntersuchung von Schädel und Halswirbelsäule vornehmen. Bei der Interpretation ist allerdings Vorsicht am Platz: unser klinisch klarer Fall 4 zeigte auch eine leichte Mißbildung des Atlas, die aber das Rückenmark mit größter Wahrscheinlichkeit nicht beeinträchtigt hat. Die Symptomatik dieses Falls war entsprechend komplex; dominiert wurde sie aber von den Kleinhirnveränderungen. Die radiologische Darstellung des Cerebellum mittels einer intrathekalen Kontrastmittelinjektion ergibt wohl nur bei einer erheblichen Volumenverminderung und Schrumpfung des Kleinhirns, wie sie von Björck et al. 1973 bei einzelnen Gotlandponies beschrieben worden ist, zuverlässig zu interpretierende Bilder. An spezialisierten Kliniken könnte ein erheblicher Schwund mit der Computer-Tomographie (vgl. Cudd et al., 1989) oder mit der Magnet-Resonanztchnik nachgewiesen werden. Periphere vestibuläre Ataxien sind beim Pferd zumindest an unserer Klinik selten; die Röntgenuntersuchung der Felsenbeinregion vermag in Einzelfällen

Tab. 3: Einfluß von Skowronek nach Herkunft¹⁾

Influence of „Skowronek“ in horses from different countries of origin.

Land	Skowronek			N total
	beide Eltern neg.	ein Elterntier pos.	beide Eltern pos.	
Ägypten	9	1	0	10
Argentinien	0	1	0	1
Belgien	0	0	1	1
Dänemark	2	1	2	5
Deutschland	102	59	13	174
Frankreich	2	9	1	12
Großbritannien	3	3	20	26
Holland	4	10	12	26
Österreich	2	0	0	2
Polen	1	3	0	4
Portugal	0	1	1	2
Rußland	2	6	13	21
Schweden	1	7	7	15
Spanien	6	13	9	28
Tunesien	7	0	0	7
USA und Kanada	4	11	10	25
Schweiz ohne X	138	145	70	353
Gestüt X	0	10	71	81
Schweiz total	138	155	41	434
Gesamttotal N	283	280	230	793
%	35.7	35.3	29.0	100.0

¹⁾ Herkunft = Land, aus dem die Pferde in die Schweiz importiert worden sind.

¹⁾ Country of origin: country from which the horses were imported from Switzerland.

mit sichtbaren knöchernen Läsionen diagnostisch weiterzuhelfen (Luftsackmykosen, bei denen freilich die Endoskopie und das Alter des Patienten die diagnostisch entscheidende Rolle spielt).

Die Entnahme von Liquor cerebrospinalis nehmen wir nur dann nicht vor, wenn ein Pferd ohnehin narkotisiert werden muß, etwa zur Röntgenuntersuchung. Die Untersuchung ergibt keine regelmäßigen oder gar spezifischen Resultate: bei etwa der Hälfte der Fälle ist eine erhöhte Eiweißkonzentration festgestellt worden, und manchmal ist die CPK-Aktivität im Liquor mehr oder weniger erhöht (Turner-Beatty et al., 1985). Es ist seit langem bekannt, daß CPK im ZNS des Pferdes in hohen Konzentrationen vorkommt (Gerber, 1964 und 1969); mit einer Aktivitätserhöhung im Liquor ist immer dann zu rechnen, wenn enzymhaltige Zellen geschädigt oder zerstört werden. Im Serum ist die CPK-Aktivität dagegen solange normal, als die Skelettmuskulatur nicht durch häufige Stürze trauma-

Tab. 4: Abgänge an Saugfohlen im Jahrgang 1992¹⁾

Losses in the foaling season 1992¹⁾

Fohlen	Abgänge	Überlebende	Total
Auf Skowronek ingezüchtet	8 (18.8 %)	50	58
Auf Skowronek nicht ingezüchtet	3 (4.4 %)	66	69

¹⁾ in einem Fall Euthanasie als Zweijähriger

¹⁾ in one case euthanasia as a two-year old

tisch in Mitleidenschaft gezogen worden ist (erhöhte CPK-Aktivitäten, die aus dem ZNS stammen, sind im Serum nur zu erwarten, wenn die Blut-Liquorschranke nicht funktioniert. z.B. bei schweren Traumen. Man müßte in diesen Fällen ohnehin mit Hilfe der CPK-Isoenzyme die Herkunft der Hyperenzymaemie differenzieren).

Turner-Beatty et al. (1985), De Bowes et al. (1987) und De Bowes und Gift (1992) weisen auf Abnormitäten im Elektro-Enzephalogramm bei einem Teil ihrer Fälle hin. Die Spezifität der Abweichungen ist schwierig zu interpretieren. In unserem Fall 3 konnten keine krankhaften Veränderungen festgestellt werden.

Tab. 5: (ELA)-Spezifitäten von 98 Vollblutarabern (ELA) specificities in 98 pure bred arabsians.

Klasse	ELA		SKOWRONEK		
	Locus	Allel	Eltern negativ N = 24	ein Elterntier positiv N = 12	beide Eltern positiv N = 62
I	A	1	3	16	56
		2	0	0	3
		3	0	1	3
		4	1	0	0
		6	3	0	0
		8	4	1	1
		10	4	0	0
		11	8	0	0
		14	2	4	24
		16	7	2	11
17	0	0	1		
19	10	0	0		
20	1	0	14		
	B	W21	4	18	54
II	D	W13	0	2	16
		22	5	0	1
		23	10	3	12
		Be VIII	0	6	29
	Be 200	7	0	9	

halbfett: auffallende Unterschiede in der Verteilung der Allele

Wie wir im Kapitel „Resultate“ festgehalten haben, stimmen unsere neuropathologischen Befunde mit denjenigen überein, die in der Literatur zu finden sind (*Turner-Beatty et al., 1985; De Bowes et al., 1987*).

Klinisch und histopathologisch kann die cerebelläre Abiotrophie gut mit der von *Björck et al. (1973)* beschriebenen Krankheit der Gotlandponies verglichen werden. Bei dieser Krankheit steht auch die Heredität außer Zweifel. Das war auch der Fall bei der Oldenburger Fohlenataxie. Diese Krankheit verlief in zwei bis drei Wochen sehr rasch progressiv und tödlich (*Hippen, 1949; Koch und Fischer, 1950, 1951, 1952; Weyers, 1954*). Die histopathologischen Veränderungen sind nicht in Einzelheiten beschrieben worden, aber die Krankheit scheint sich auch histopathologisch von der cerebellären Abiotrophie (CA) unterschieden zu haben (*Dobberstein bei Koch und Fischer, 1952*). Es hat sich seinerzeit auch eine Unsicherheit in der Differenzierung zur „Kreuzlähme“ ergeben, indem 1954 eine Purkinjenzell-Degeneration dafür verantwortlich gemacht worden ist (*Nieberle und Cobrs, 1954; Weischer, 1946; Schmidt, 1949*). 1961 wurde dann festgestellt, die Oldenburger Fohlenataxie und die „Kreuzlähme“ seien die gleiche Krankheit, eine Folgerung, die unwahrscheinlich scheint, die indessen heute nicht mehr überprüft werden kann (*Nieberle und Cobrs, 1961*). Beim englischen Vollblut beschreiben *Mayhew und Schneiders (1993)* ein Syndrom von Neugeborenen (aus derselben Stute), das zweifellos cerebellären Ursprungs aber selbst-limitierend war und das klinisch spontan abheilte!

Auch wenn *De Bowes et al. 1987* schreiben, es gebe keinen zweifelsfreien Nachweis der Vererbbarkeit von CA, so hat doch die gleiche Gruppe zwei Jahre vorher nachgewiesen, daß ein spezifischer Hengst im Stammbaum jedes Fohlens nachgewiesen werden könne (*Turner-Beatty et al., 1985*). Das Studium der Literatur läßt kaum einen Zweifel offen, daß es sich tatsächlich um ein Erbleiden handelt, und zwar höchstwahrscheinlich um einen autosomal-rezessiven Erbgang (*Sponseller, 1967; Rooney, 1969; Palmer et al., 1973; Turner-Beatty, 1985; De Bowes et al., 1987; Mac Kay und Mayhew, 1991*), wie er von *Björck et al.* schon 1973 für die Gotlandponies nachgewiesen worden ist. Interessant wäre auch heute noch die Untersuchung der Rolle, die von Araberhengsten im späten 19. Jahrhundert in der Gotlandzucht gespielt worden ist. Nur die Lokalisation des verantwortlichen Gens (Gene) wird alle Zweifel zerstreuen können.

Die Resultate unserer Untersuchungen deuten darauf hin, daß es sich bei der cerebellären Abiotrophie der Araber um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit handelt. Alle zwölf Fälle sind auf den gleichen Ahnen Skowronek oder auf einen seiner Nachkommen ingezüchtet (Nana Sahib oder Naseem). Es ist dabei möglich, daß die Mutation beim Großvater Skowroneks, Rymnik, oder noch früher stattgefunden hat (s. vorn, Vererbung über Bakszysz). Der von *Thein und Essich 1995* erwähnte deutsche Fall bei einem Marbach-Araber ist histopathologisch nicht gesichert. Das Fohlen wäre nicht ein ingezüchteter Nachkomme von Skowronek gewesen. Ein weiterer Hinweis auf diesen Vererbungsmodus ist die Seltenheit der Erkrankung, wobei freilich die Dunkelziffer nicht geschätzt werden kann. Der Inzuchtgrad der Fohlen spielt offensichtlich eine Nebenrolle. Das vorliegende Material genügt aber nicht, um Erbgang, Penetranz, Expression und Hauptgeneffekt zuverlässig ermitteln zu

können; dazu wäre ein umfangreicheres und gut strukturiertes Familienmaterial notwendig.

Wir postulieren also, daß Skowronek oder einer seiner Ahnen für die beschriebenen CA-Fälle verantwortlich gewesen ist. Nun wäre es nicht angebracht, ja sinnlos und unmöglich, alle Zuchttiere, die auf Skowronek zurückgehen, von der Zucht auszuschließen. Aber zumindest die Verwendung von Hengsten, die CA-Nachkommen hinterlassen haben, sollte in der Reinzucht ausgeschlossen werden. Unseres Erachtens müßten die Züchter informiert werden, nach welchen Paarungen derartige Erbkrankheiten aufgetreten sind, damit spätere Risikopaarungen vermieden werden können.

Trifft unsere Annahme zu, läßt sich die Situation einigermaßen mit derjenigen vergleichen, die bei der Cardiomyopathie des Rindes herrscht (*Martig, 1992*), wo ebenfalls ein besonders wichtiges Vattertier das Merkmal verbreitet hat. Nur ein Nachweis des verantwortlichen Gens und die Entwicklung eines Tests, der sowohl homozygote wie heterozygote Träger nachweist, wird die effiziente Bekämpfung der Krankheit ermöglichen. Als Modellfall dafür sei die hyperkaliämische periodische Paralyse der Quarterhorses erwähnt (*Spier et al., 1990 und 1993*). Auch bei anderen Tierarten kann die für eine Krankheit verantwortliche Mutation direkt nachgewiesen werden: beim Rind ist das für die Bovine Leukozyten-Adhäsionsdefizienz (BLAD; *Schuster et al., 1992*) und für die Punktmutation im Uridin-S'-Monophosphat-Synthetase Gen der Fall (*Schwenger et al. 1993*). Beim Schwein existiert ein Gentest zum Nachweis der Malignen Hyperthermie (*Fuji et al., 1991*) und beim Hund zum Nachweis der Phosphofruktokinase-Defizienz (*Giger et al., 1992*). Die Suche nach einem mutierten Gen wird durch ein „candidate gene“ bei anderen Species ungemein erleichtert; was die CA der Araberpfede angeht, konnten wir indes weder beim Menschen noch bei Labortieren einen histopathologisch vergleichbaren Zustand ausmachen, der auf ein definiertes, defektes Gen zurückzuführen wäre. Der „candidate gene approach“ kommt deshalb vorläufig nicht in Frage.

Wir haben unter den genetischen Marker-Systemen nur die Equinen Leukozyten-Antigen-Spezifitäten des MHC untersucht und eindruckliche Unterschiede gefunden: Die Tiere, die sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits Skowronek-Blut führen, zeigen vor allem eine Dominanz der Klasse I-A Locus-Antigene A1 und A14 (A20) und des B Locus-Allels W21. Bei diesen Pferden kommen die möglicherweise pathogenetisch wichtigeren Klasse II-Antigene DW13 und DBe VIII auch weit häufiger vor als bei Tieren ohne Skowronek-Blut, bei denen die Antigene überhaupt nicht nachgewiesen werden konnten, oder bei Pferden, bei denen nur ein Elternteil Skowronek-Blut führt. Die Analyse der Typisierungsdaten der Eltern unserer schweizerischen Fälle und des einen Fohlens hat indessen keinen Einfluß des ELA-Systems auf die Entstehung der cerebellären Abiotrophie nachweisen können. Die Befunde sind aber in dem Sinn interessant, als sie den großen Einfluß von Skowronek auf den equinen MHC nachweisen.

Der Nachweis des verantwortlichen Gens und die Entwicklung eines zuverlässigen Tests zur Erfassung gesunder Merkmalsträger dürfte dort nicht allzu schwierig sein, wo die Fälle mit einer größeren Frequenz beobachtet werden (USA). Die Suche nach einem „candidate gene“ scheint zur Zeit wenig Erfolg zu versprechen.

Literatur

- Baird, J. D. and C. D. Mackenzie: Cerebellar hypoplasia and degeneration in part-Arab horses. *Aust. Vet. J.* 50, 25–28, 1974
- Björck, G., K. E. Everz, H.-J. Hansen und B. Henricson: Congenital cerebellar ataxia in the Gotland pony breed. *Zbl. Vet. Med. A.* 20, 341–354, 1973
- Böhm, D.: Zur Differentialdiagnose der cerebellaren und spinalen Ataxie des Pferdes. Ein Fall von cerebellarer Ataxie beim Fohlen Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, 81–86, 1975
- Cudd, T. A., I. G. Mayhew and C. M. Cottrill: Agenesis of the corpus callosum with cerebellar vermian hypoplasia in a foal resembling the Dandy Walker syndrome: pre-mortem diagnosis by clinical evaluation and CT scanning. *Equine Vet. J.* 21, 378–381, 1989
- De Bowes, R. M., H. W. Leipold and M. Turner-Beatty: Cerebellar abiotrophy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 3, 345–352, 1987
- De Bowes, R.M. and L. Gift: Common malformations and congenital abnormalities of the central nervous system. In: *Robinson, N.E.* (ed.): *Current therapy in equine medicine*, 3, Saunders, Philadelphia, 534–535, 1992
- De Lahunta, A.: *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, 255–278 (270), 1983
- De Lahunta, A.: Abiotrophy in domestic animals: a review. *Can. J. vet. Res.* 54, 65–76, 1990
- Dungworth, D. L. and M. E. Fowler: Cerebellar hypoplasia and degeneration in a foal. *Cornell Vet.* 56, 17–24, 1966
- Fraser, H.: Two dissimilar types of cerebellar disorder in the horse. *Vet. Rec.* 78, 608–612, 1966
- Fuji, J., F. Otsu, F. Zavato, S. Deleon, V. K. Khama, J. E. Weller, P. J. O'Brien and D. H. Lennan: Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* 253, 448–451, 1991
- Gerber, H.: Aktivitätsbestimmungen von Serumenzymen in der Veterinärmedizin. III.B. Bestimmung der GOT-, GPT- und CPK-Aktivität in einigen Organen des Pferdes. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 106, 410–413, 1964
- Gerber, H.: Serum enzyme determination in equine medicine. *Equine Vet. J.* 1, 129–139, 1969
- Giger, U., B. F. Smith, Ch. B. Woods, D. F. Patterson and H. Stedman: Inherited phosphofructokinase deficiency in an American Cocker Spaniel. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 201, 1569–1571, 1992
- Hippen, F.: Erbbiologische Untersuchungen der Fohlenataxie im Oldenburger Zuchtgebiet. *Diss. med. vet.*, Hannover, 1949
- Koch, P. und H. Fischer: Die Oldenburger Fohlenataxie als Erbkrankheit. *Tierärztl. Umschau* 5, 317–320, 1950
- Koch, P. und H. Fischer: Die Oldenburger Fohlenataxie als Erbkrankheit. *Tierärztl. Umschau* 6, 158–159, 1951
- Koch, P. und H. Fischer: Die Oldenburger Fohlenataxie als Erbkrankheit. *Tierärztl. Umschau* 7, 244, 1952
- Koterba, A. M., W. H. Drummond and D. C. Kosch: *Equine clinical neurology*. Lea and Febiger, Philadelphia, 521–522, 1990
- Lazary, S., D. F. Antczak, E. Bailey, T. K. Bell, D. Bernoco, G. Bryns and J. J. Mc Clure: Joint report of the Fifth International Workshop on Lymphocyte Alloantigens of the Horse. *Animal Genetics* 19, 447–456, 1988
- Le Gonidec, G., T. Kuberski, P. Daynes and W. J. Hartley: A neurologic disease of horses in New Caledonia. *Aust. vet. J.* 57, 194–195, 1981
- Mac Kay, R.J. and I.G. Mayhew: Diseases of the nervous system. In: *Colahan, P. T., I. G. Mayhew, A. M. Meritt and J. M. Moore* (eds.): *Equine Medicine and Surgery*, Vol. 1, 793–794, Amer. vet. Publ. Inc., Golela, Calif. 1991
- Martig, J.: Bovine dilated cardiomyopathy. *Proc. 8th Internat. Conf. Production Dis.*, Bern, 55–60, 1992
- Mayhew, I. G.: Neurological and neuropathological observations on the equine neonate. *Equine Vet. J. Suppl.* 5 (Perinatology), 28–33, 1988
- Mayhew, I. G.: Large animal neurology. A handbook for veterinary clinicians. Lea & Febiger, Philadelphia, 227 ff, 1989
- Mayhew, I. G. and D. H. Schneiders: An unusual familial neurological syndrome in newborn thoroughbred foals. *Vet. Rec.* 133, 447–448, 1993
- Multia, M., M. Hautala and H. Saarinen: „Cerebellar abiotrophy in an Arab foal – a case report“. *Suomen-Elainlaakarilehti* 97, 191–193, 1991
- Nieberle, K. und P. Cohrs: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. Nachdruck 3. Aufl., Fischer, Jena, P. Cohrs: Das Nervensystem, p. 425 ff, 1954
- Nieberle, K. und P. Cohrs: *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere*. 4. Aufl., Fischer, Jena, 611–612, 1961
- Oliver, R. E.: Cerebellar hypoplasia in a thoroughbred foal. *NZ. vet. J.* 23, 15, 1975
- Palmer, A. C., W. F. Blakemore, W. R. Cook and K. E. Whitwell: Cerebellar hypoplasia and degeneration in the young Arab horse: Clinical and neuropathological features. *Vet. Rec.* 93, 62–66, 1973
- Riber, C., A. Blanco and F. M. Castejon: Cerebellar abiotrophy: diagnosis in an Arabian horse in southern Spain. *Equine Vet. Sci.* 11, 178–179, 1991
- Rooney, J. R.: *Biomechanics of lameness in horses*. Williams and Williams, Baltimore, 220, 1969
- Rooney, J. R.: *Clinical neurology of the horse*. KNA Press Inc., Kennett Square, Pa., 69, 1971
- Schmidt, A.: Beitrag zur Beantwortung der Frage, ob die sogenannte idiopathische Kreuzlähme der Fohlen (Jungpferde) erbbedingt ist. (Mit besonderer Nachprüfung an der Nachkommenschaft des Hengstes „Futurist“.) *Diss. med. vet.*, Hannover, 1949
- Schuenger, B., St. Schöber and D. Simon: DUMPS cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics* 16, 241–244, 1993
- Schuster, D. E., M. E. Kehrli, M. R. Ackermann and R. O. Gilbert: Identification and prevalence of a genetic defect that causes leucocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 9225–9229, 1992
- Spier, S. J., G. P. Carlson, T. A. Holliday, G. H. Cardinet and J. G. Pickar: Hyperkalemic periodic paralysis in horses. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 197, 1009–1017, 1990
- Spier, S. J., G. P. Carlson, D. Harrold, A. Bowling, G. Byrns and D. Bernoco: Genetic study of hyperkalemic periodic paralysis in horses. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 202, 933–937, 1993
- Sponseller, M. L.: Equine cerebellar hypoplasia and degeneration. *Proc. Am. Ass. Equine Pract.* 13, 123–126, 1967
- Sustronck, B., E. Muylle, J. de Geest and M. de Smidt: Cerebellaire abiotrofie bij drie arabische volbloedveulens. *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.* 59, 151–154, 1990
- Thein, P. und Essich, G. (1993): Untersuchungen von Fohlenerkrankungen und Fohlenverlusten. *Tierärztl. Praxis* 21, 233–238
- Turner-Beatty, M., H. W. Leipold, W. Cash and De Bowes: Cerebellar disease in Arabian horses. *Proc. Am. Ass. Equine Pract.* 31, 241–255, 1985
- Weischer, F.: Erbbedingtheit der sog. Kreuzlähme bei jungen Pferden? *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* 3 9/4 O, 317, 1944
- Weischer, F.: Erbbedingtheit der sog. Kreuzlähme bei jungen Pferden (hereditäre Ataxie). *Mh. Vet. Med.* 1/6, 99–101, 1946
- Weyers, H.: Ueber das erste Auftreten der Oldenburger Fohlenataxie in Hessen. *Tierärztl. Umschau* 9, 283–284, 1954
- Wheat, J. D. and P. C. Kennedy: Cerebellar hypoplasia and its sequela in a horse. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 131, 291–293, 1957
- Wright, S.: *Systems of mating*. *Genetics* 6, 11, 1–178, 1921

Danksagung

Frau Gudrun Waiditschka sind wir für wichtige Hinweise und Hilfe bei der Stammbaumbeschaffung zu großem Dank verpflichtet, ebenso Herrn PD Dr. A. Aguzzi, Institut für Neuropathologie, Universität Zürich für die Suche nach einem „candidate gene“. Auch an Herrn Kollegen Dr. G. Essich, Haupt- und Landesgestüt Weil-Marbach richtet sich unser herzlicher Dank sowie an die Herren Drs. A. Jaggi und F. Steffen für die Anfertigung und Interpretation des EEG's.

Diese Arbeit wurde teilweise unterstützt vom Schweiz. Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung (Nr. 31–39590.93)

Prof. Dr. H. Gerber
Klinik für Nutztiere und Pferde
Bremgartenstr. 109a
CH-3012 Bern, Schweiz

Telephon: 031 631 23 51
FAX: 031 631 26 31