

Aus der Klinik für Kleine Haustiere und  
dem Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung  
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

---

**Klinische und genetische Untersuchungen  
zur Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier**

INAUGURAL-DISSERTATION  
Zur Erlangung des Grades einer  
Doktorin der Veterinärmedizin  
(Dr. med. vet.)  
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von  
**Annette Ursula Weißmann**  
aus Lingen (Ems)

Hannover 2002

Wissenschaftliche Betreuung:

Univ.-Prof. Dr. Andrea TIPOLD, ECVN, Klinik für Kleine Haustiere

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

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Andrea TIPOLD, ECVN

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Klaus POHLMAYER

Tag der mündlichen Prüfung: 06. Juni 2002

**Meinen Eltern**



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>LITERATUR</b>	<b>13</b>
<b>2.1</b>	<b>Der Jack Russell Terrier</b>	<b>13</b>
2.1.1	Rassegeschichte	13
2.1.2	Zuchtvereine und deren Zuchtbestimmungen bezüglich der Hereditären Ataxie	14
<b>2.2</b>	<b>Hereditäre Ataxie</b>	<b>15</b>
2.2.1	Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier	16
2.2.1.1	Klinik	16
2.2.1.2	Histopathologie	17
2.2.2	Hereditäre Ataxie der Foxterrier	18
2.2.3	Klassifikation von Hereditären Ataxien in der Humanmedizin	20
2.2.3.1	Friedreich-Ataxie des Menschen	21
<b>2.3</b>	<b>Akustisch Evozierte Potentiale</b>	<b>22</b>
2.3.1	Ableitung von AEP und ihre möglichen Einflussfaktoren	23
2.3.2	Auswertung der AEP und ihre anatomischen Ursprünge	24
2.3.3	AEP diverser Krankheitsbilder	28
<b>2.4</b>	<b>Genetik</b>	<b>31</b>
2.4.1	Hereditäre Ataxie der Foxterrier	31
2.4.2	Friedreich-Ataxie	33
2.4.3	Segregationsanalyse	33

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Hunde</b>	<b>38</b>
3.1.1	Übersicht über das Datenmaterial	38
3.1.2	Pedigrees für die Segregationsanalysen	43
3.1.3	Deskriptive Statistik für die ermittelten Würfe mit erkrankten Jack Russell Terriern	46
3.1.3.1	Geschlecht	46
3.1.3.2	Fellfarbe	46
3.1.3.3	Haarkleid	47
3.1.3.4	Widerristhöhe	47
3.1.3.5	Wurfgröße	48
3.1.3.6	Inzuchtkoeffizient	49
<b>3.2</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>51</b>
3.2.1	Anamnese	51
3.2.2	Klinik	51
3.2.3	Histopathologische Untersuchung	53
3.2.4	Akustisch Evozierte Potentiale	54
<b>3.3</b>	<b>Verbreitung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier</b>	<b>55</b>
3.3.1	Fragebogen für Tierbesitzer	55
3.3.2	Fragebogen für Züchter	56
3.3.3	Verteilung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und KFT	57
<b>3.4</b>	<b>Statistische Methoden</b>	<b>58</b>
3.4.1	Analyse von systematischen Einflussfaktoren	58
3.4.2	Segregationsanalysen	60
3.4.2.1	Verwendete Datensätze für die Segregationsanalysen	65
3.4.2.2	Datensätze der Hereditären Ataxie der Foxterrier	65

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>66</b>
<b>4.1</b>	<b>Klinische und histopathologische Befunde</b>	<b>66</b>
4.1.1	Anamnese	66
4.1.2	Klinische Befunde	68
4.1.3	Histopathologische Befunde	72
4.1.4	Akustisch Evozierte Potentiale	73
<b>4.2</b>	<b>Verbreitung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier</b>	<b>76</b>
4.2.1	Auswertung der Fragebögen	76
4.2.2	Verteilung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und KFT	77
<b>4.3</b>	<b>Statistische Analysen</b>	<b>82</b>
4.3.1	Analyse von systematischen Einflussfaktoren	82
4.3.2	Segregationsanalysen	83
4.3.2.1	Segregationsanalysen für die an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier	84
4.3.2.2	Segregationsanalyse für die Hereditäre Ataxie der Foxterrier	90
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>92</b>
<b>5.1</b>	<b>Klinik</b>	<b>92</b>
<b>5.2</b>	<b>Genetik</b>	<b>99</b>
<b>5.3</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>104</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>105</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>107</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>109</b>
<b>9</b>	<b>ANHANG</b>	<b>122</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AEP	Akustisch Evozierte Potentiale
AIC	Informationskriterium nach Akaike
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
b	linearer Regressionskoeffizient
bzw.	beziehungsweise
$\chi$	Chi
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DKK	Dansk Kennel Klub (Dänemark)
DHS	Deutsches Hundestammbuch
dB	Dezibel
e	Resteffekte der gesamten fixen Effekte, die sich nicht durch das Modell bzw. die darin enthaltenen Faktoren erklären lassen (Zufall)
F	Inzuchtkoeffizient
FCI	Fédération Cynologique Internationale
IPI	Inter Peak Interval
IRJGV	Intern. Rasse-Jagd-Gebrauchshunde-Verband e.V.
ggf.	gegebenenfalls
ggr.	geringgradig
GLDH	Glutamatdehydrogenase
hgr.	hochgradig
JRT	Jack Russell Terrier
KFT	Klub für Terrier e.V.
kg	Kilogramm
Lat	Latenz
li	linker / linke / linkes



m	männlich
mgr.	mittelgradig
μl	Mikroliter
ms	Millisekunde
μ	Modellkonstante
Mon	Monat(e)
N.	Nervus
n	Anzahl
nHL	normal Hearing Level
NHSB	Nederlands Hondenstamboek (Holland)
NKK	Norsk Kennel Klub (Norwegen)
PJRTCD	Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.
PJRTCG	Parson Jack Russell Terrier Club of Germany e.V.
%	Prozent
re	rechter / rechte / rechtes
p	Signifikanz
schriftl.	schriftlich
S.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
tel.	telefonisch
u.	und
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VDH	Verband für das Deutsche Hundewesen e.V.
vgl.	vergleiche
w	weiblich
Y	Gesundheitsstatus
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem



## 1 EINLEITUNG

Als Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier wird eine Gangstörung bezeichnet, die durch eine in Rückenmark und Gehirn auftretende Axonopathie verursacht wird. Die Krankheit beginnt in einem Alter von 2 bis 6 Monaten. Die erkrankten Tiere werden meist in den ersten zwei bis drei Lebensjahren aufgrund der fortschreitenden Verschlechterung der Gangstörung euthanasiert. Beim Foxterrier wurde 1957 und 1962 ebenfalls eine Hereditäre Ataxie beschrieben. Die histopathologischen und klinischen Veränderungen sind mit der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier vergleichbar, wobei die feinen degenerativen Veränderungen jedoch nur das Rückenmark und nicht das Gehirn betreffen. Beim Foxterrier wurde 1957 und 1962 mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests und Anpaarungsversuchen ein autosomal rezessiver Erbgang ermittelt. In Anlehnung an den Foxterrier wird auch für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier eine Erblichkeit vermutet. Bislang konnte dies aufgrund fehlender Informationen über verwandtschaftliche Beziehungen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern jedoch nicht nachgewiesen werden. Erst in den letzten Jahren führte eine in Deutschland immer größer werdende Popularität der Jack Russell Terrier zur Gründung von verschiedenen, teilweise der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) angeschlossenen Vereinen, die sich unter anderem für die Gesunderhaltung der Rasse einsetzen. Anhand dieser Vorfahreninformationen soll in der vorliegenden Studie die Erblichkeit bewiesen und der Erbgang berechnet werden. Dabei werden Tests auf monogene, polygene und gemischt-monogene-polygene Erbgänge durchgeführt. Zusätzlich werden die Einflüsse von Geschlecht, Fellfarbe, Haarkleid, Widerristhöhe, Wurfgröße und Inzuchtkoeffizienten auf das Auftreten der Hereditären Ataxie getestet. In der Klinik wird die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier durch die Anamnese, die klinisch-neurologische Untersuchung und durch Ausschluss anderer Erkrankungen, die ähnliche Symptome auslösen können, diagnostiziert. Soweit eine histopathologische Untersuchung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern möglich ist, soll die klinische Verdachtsdiagnose bestätigt werden. Da vor

Wenn die zentralen Hörbahnen von den Degenerationen betroffen sind, soll in dieser Studie ihre Funktion durch die Ableitung von Akustisch Evozierten Potentialen in vivo untersucht werden und analysieren, ob Veränderungen bereits am lebenden Tier diagnostiziert werden können. Es soll ermittelt werden, ob die bislang im Ausschlussverfahren gestellte klinische Verdachtsdiagnose mit dieser Methode in vivo bestätigt werden kann.

Die klinischen, histopathologischen und genetischen Ergebnisse der vorliegenden Studie werden anschließend mit der Hereditären Ataxie der Foxterrier verglichen. Der Vergleich soll Informationen liefern, ob es sich um die gleiche Erkrankung handelt oder ob eine abweichende Ausprägung beim Jack Russell Terrier vorliegt. Anhand dieser Grundlage können züchterische Maßnahmen zur Bekämpfung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier getroffen werden.

## **2 LITERATUR**

### **2.1 Der Jack Russell Terrier**

#### **2.1.1 Rassegeschichte**

Unter der landläufigen Bezeichnung „Jack Russell Terrier“ entwickelten sich bis heute zwei von der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) anerkannte Rassen, zum einen der Parson Russell Terrier und zum anderen der Jack Russell Terrier. Der hochläufige „Parson Russell Terrier“ ist ein widerstandsfähiger Arbeitsterrier, der besonders für die Arbeit unter der Erde geeignet ist, wie z.B. zum Aufstöbern von Dachsen in ihrem Bau. Die Anerkennung der Rasse erfolgte am 22. Januar 1990 vom englischen Kennel Club. Ein offizieller Standard wurde unter dem Namen „Parson Jack Russell Terrier“ publiziert. Die Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.) beschloss anschließend am 2. Juli 1990 die vorläufige Anerkennung der Rasse für die Gruppe 3 (Terrier), Sektion 1, hochläufige Terrier mit Arbeitsprüfung, unter dem F.C.I. Standard Nr. 339. Die definitive Anerkennung der Rasse erfolgte am 22. Juni 2001 unter dem Namen „Parson Russell Terrier“ (FCI-Standard Nr. 339 / 22.06.2001 / D). Die ideale Widerristhöhe beträgt beim Rüden 36 Zentimeter (14 inch) und bei der Hündin 33 Zentimeter (13 inch), wobei ein Über- oder Untermaß von 2 Zentimetern akzeptabel ist. Die zweite offiziell anerkannte Rasse, der kleinere, kurzbeinige, mit längerem Rumpf versehene „Jack Russell Terrier“ ist ein guter Arbeitsterrier und ein ausgezeichnete Begleithund. Die Publikation des gültigen Originalstandards erfolgt am 31. August 2001 (FCI-Standard Nr. 345 / 31.08.2001 / D) für die Gruppe 3 (Terrier), Sektion 2, niederläufige Terrier mit Arbeitsprüfung, unter dem F.C.I.-Standard Nr. 345. Die ideale Widerristhöhe beträgt 25 Zentimeter (10 inch) bis 30 Zentimeter (12 inch) mit einem Idealgewicht von 1 Kilogramm pro 5 Zentimeter Widerristhöhe.

Das Ursprungsland dieser Rassen ist Großbritannien. Angeblich sollen Terrier bereits im 6. Jahrhundert bei germanischen Stammesfürsten als Geschenk beliebt gewesen sein (PLUMMER 1995). Die Ableitung der Bezeichnung Terrier ist nicht eindeutig; als Ursprung werden die lateinischen Worte „terra“ für Erde, aber auch „terror“ für Furcht diskutiert (HALLER 1994; PLUMMER 1995). Bis etwa 1700 wurden Arbeitsterrier ohne Beachtung von Aussehen, Typ oder Haarfarbe zur Jagd von unter der Erde lebendem Raubwild gezüchtet (HALLER 1994; PLUMMER 1995). Im Jahre 1800 beschrieb Sydenham Edwards in seinem Buch „Cynographica Britannica“ fünf Terrierrassen (HALLER 1994). Die Kreuzung dieser alten Terrierschläge mit der aggressiven Bulldogge ergab einen mutigen weißen Arbeitsterrier. Um die dadurch erworbene Schärfe zu mäßigen, wurden Beagles eingekreuzt (HALLER 1994; PLUMMER 1995). Als Urform des Foxterriers, aus der sich erst viel später der Foxterrier und der Jack Russell Terrier entwickelte, wird die Kreuzung aus altem Terrier, weißer Bulldogge und Beagle angesehen (HALLER 1994).

Die Zucht der Jack Russell Terrier wurde vor allem durch einen Pfarrer namens John (Jack) Russell, geboren 1795 in Devon, England, begründet. Unter Einkreuzungen von Arbeitsterriern züchtete er einen hochläufigen drahthaarigen Foxterriertyp, der die berittenen Jäger begleiten konnte, jedoch klein genug war, um Füchse aus dem Bau treiben zu können. Erst seit den 20er und 30er Jahren wurde zwischen Foxterrier und Jack Russell Terrier unterschieden (HALLER 1994; FOGLE 1999). Das Bild der heute anerkannten Rassen entstand unter Anderem in den Jahren 1950 – 1960 durch Einkreuzungen mit den unterschiedlichen Terrierrassen, wie z.B. Border Terrier, Lakeland Terrier, Bedlington Terrier, Pit Bullterrier oder Foxterrier (PLUMMER 1995).

### **2.1.2 Zuchtvereine und deren Zuchtbestimmungen bezüglich der Hereditären Ataxie**

Parson Russell Terrier bzw. Jack Russell Terrier werden von mehreren Vereinen in Deutschland betreut. Der 1986 gegründete Parson Jack Russell Terrier Club

Deutschland e.V. (PJRTCD) stellt für den Parson Russell Terrier den größten Verein in Deutschland dar. Der Klub für Terrier e.V. (KFT) führt die Zuchtaufsicht für den Parson Russell Terrier und neuerdings auch für den Jack Russell Terrier. Als Mitglieder im Verband für das deutsche Hundewesen e.V. (VDH) sind beide Vereine ebenfalls Mitglieder der Fédération Cynologique Internationale (F.C.I.), die den Rassestandard festlegt und gegebenenfalls ändern kann. Die Züchter sind an die Zuchtordnungen gebunden, die wiederum von den Rassezuchtvereinen entsprechend der Rahmenezuchtordnung des VDH festgelegt werden.

Vereine, die nicht Mitglieder des VDH sind und damit auch der F.C.I. nicht angehören, wie z.B. der Parson Jack Russell Terrier Club of Germany e.V. (PJRTCG), der Working-Jack-Russell-Terrier-Club of Germany e.V. (WJRTCG) und der Jack Russell Terrier Verein e.V. (JRT-Verein) betreuen den hochläufigen Parson Russell Terrier. Das Deutsche Hundestammbuch (DHS) unterstützt die Zucht des niederläufigen Jack Russell Terriers. Der Rassestandard wird von den Vereinen festgelegt. Sie sind nicht an den gültigen Originalstandard des F.C.I. gebunden.

Ausschließlich im PJRTCD wird bisher die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier als zuchtausschließender Faktor in der Satzung festgelegt. Tritt diese Erkrankung auf, so sind das erkrankte Tier und die Elterntiere von der Zucht auszuschließen.

## **2.2 Hereditäre Ataxie**

Der Begriff „Ataxie“ bezeichnet eine Koordinationsstörung des Ganges. Diesem Krankheitsbild liegen ätiologisch und pathogenetisch unterschiedliche Veränderungen des Nervensystems zugrunde. Zusatzbezeichnungen geben z.B. Auskunft über den pathomorphologischen Sitz der Veränderung (peripher, spinal, bulbär, zerebellär oder kortikal) oder die Ätiologie (hereditär, erworben). Der Begriff der „Hereditären Ataxie“ beschreibt eine genetisch determinierte Ataxieform (WIESNER u. RIBBECK 2000).

Die Krankheitsbezeichnung „Hereditäre Ataxie“ wurde zum ersten Mal beim Glatthaar Foxterrier (BJÖRK et al. 1957) verwendet, als in Schweden bei dieser Rasse eine Gangstörung unbekannter Ursache auftrat. Aufgrund von familiär gehäuftem Auftreten der Ataxie, wurde eine hereditäre Grundlage vermutet und nachgewiesen (BJÖRK et al. 1957, 1962). Da der Jack Russell Terrier eine Gangstörung mit vergleichbaren klinischen und pathologischen Veränderungen aufweist, wurde auch für diese Rasse eine Erblichkeit der Ataxie postuliert. Dies konnte jedoch aufgrund des zu geringen Untersuchungsmaterials noch nicht nachgewiesen werden (HARTLEY u. PALMER 1973).

## **2.2.1 Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier**

### **2.2.1.1 Klinik**

Die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier beschreibt eine Gangstörung aller vier Gliedmaßen (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986; CHRISMAN 1991; SUMMERS et al. 1995). Der Gang ist charakterisiert durch Hypermetrie<sup>1</sup> und Spastizität<sup>2</sup> (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986; CHRISMAN 1991; SUMMERS et al. 1995). Bei Aktivität und Aufregung verstärken sich die Symptome und es treten Muskelfaszikulationen<sup>3</sup> auf (CHRISMAN 1991). Erste Symptome in Form von leichten Gangstörungen zeigen die Terrier in einem Alter von zwei bis sechs (BRAUND 1986; SUMMERS et al. 1995) bzw. drei bis sechs Monaten (CHRISMAN 1991). Das Zeitintervall bis zu einer deutlichen klinischen Verschlechterung ist individuell unterschiedlich, jedoch zeigen die meisten Hunde in einem Alter von ein bis zwei Jahren extreme Spastizität und Ataxie, so dass sie oft schon nach wenigen Schritten stürzen (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986;

---

<sup>1</sup> die Gliedmaßen werden zu hoch gehoben und zu weit nach vorn geschleudert

<sup>2</sup> vermehrter Tonus der Gliedmaßenmuskulatur

<sup>3</sup> feine fibrilläre Muskelzuckungen



CHRISMAN 1991). In der Hinterhand ist die Ataxie durch einen breitbeinigen Gang und schwankendem Rumpf deutlicher erkennbar. In einem fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einem tänzelnden Gangbild (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986; CHRISMAN 1991; SUMMERS et al. 1995). Im Kopfbereich können Muskelfaszikulationen oder ein Intentionstremor<sup>4</sup> auftreten (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995). Die Erkrankung selbst führt nicht zum Tod (BRAUND 1986; SUMMERS et al. 1995), meist werden die Tiere euthanasiert. Das höchste, bislang beschriebene Alter eines an Hereditärer Ataxie leidenden Jack Russell Terriers ist mit 31 Monaten angegeben (HARTLEY u. PALMER 1973).

Weiterführende Untersuchungen, wie z.B. radiologische Aufnahmen, die Untersuchung von Blut, Liquor cerebrospinalis und Urin, zeigen keine besonderen Befunde (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986). Auch elektromyographische Untersuchungen ermitteln physiologische Werte (CHRISMAN 1991).

### **2.2.1.2 Histopathologie**

Die nur im histologischen Präparat sichtbaren, degenerativen Veränderungen treten im gesamten zentralen Nervensystem auf. Charakteristisch ist eine bilateral symmetrische Axonopathie und Myelopathie, die vor allem die Dorsalstränge des Funiculus lateralis und Teile des ventromedialen Sulkus des Funiculus ventralis betrifft (SUMMERS et al. 1995). Ältere Veröffentlichungen beschreiben dieses Bild als symmetrische Demyelinisierung der Columna dorsolateralis und ventromedialis, bei der vor allem die Tractus spinocerebellares betroffen sind (HARTLEY u. PALMER 1973; CHRISMAN 1991). Diese Tractus sind besonders stark im Halsmark alteriert (SUMMERS et al. 1995). Neben einer leichten Astrozytose treten vor allem Axonschwellung wie auch Myelinverlust im Gefolge einer Wallerschen Degeneration auf (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995).

Ähnliche Veränderungen sind in allen Anteilen des Gehirns erkennbar, vor allem in Mittelhirn und Medulla oblongata. Obwohl vor allem die zentralen Hörbahnen von

---

<sup>4</sup> Tremor im Kopfbereich zu Beginn einer Bewegung oder aufregenden Tätigkeit (z.B. zu Beginn der Futteraufnahme oder eines Ballspieles)

den degenerativen Veränderungen betroffen sind, scheint die Hörfähigkeit unbeeinträchtigt zu bleiben (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995). Die Degenerationen sind im Lemniscus lateralis, im Corpus trapezoideum und hier vor allem im Nucleus dorsalis corporis trapezoidei, auch als dorsale Olive bezeichnet, zu erkennen. Histopathologisch zeigt sich eine Gliose, der Verlust von myelinisierten Nervenfasern, eine Sphäroidbildung als fokale axonale Schwellung und eine Reduktion von Neuronen (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995). Der Nucleus cochlearis ist weniger stark betroffen (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995).

Vereinzelt sind auch die Spinalganglien (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995) des Lumbalmarks und der Cauda equina degenerativ verändert (HARTLEY u. PALMER 1973). Schädigungen der peripheren Nerven, die oft am Beispiel des N. ischiadicus beschrieben werden, bestehen aus einer perineuralen Fibrose und einem endoneuralen Ödem, dilatierten Myelinscheiden und Axonschwellung, die mit dem Verlust an myelinisierten Fasern einhergehen (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995).

### **2.2.2 Hereditäre Ataxie der Foxterrier**

Beim Foxterrier, der bei der Züchtung der Rasse Jack Russell Terrier beteiligt war (HALLER 1994), wurde bereits seit 1941 in Schweden eine ähnliche Bewegungsstörung beobachtet (BJÖRK et al. 1957; BRAUND 1986). An Hereditärer Ataxie erkrankte Foxterrier weisen wie die Jack Russell Terrier eine generalisierte Ataxie mit Hypermetrie und Tremor bei normalem Bewusstsein und Verhalten auf (BJÖRK et al. 1957, 1962). Teilweise sind oszillierende Bewegungen des Kopfes und feine fibrilläre Muskelkontraktionen v.a. im Bereich der Kruppenmuskulatur zu erkennen (BJÖRK et al. 1957). Die ersten Symptome treten in einem Alter von 2 ½ bis 4 Monaten auf bzw. manifestieren sich in einem Alter zwischen 4 und 6 Monaten (BJÖRK et al. 1957). Zu Beginn verschlechtert sich das Krankheitsbild schnell. Im weiteren Verlauf stagnieren bei einigen Hunden die Symptome, während sich bei

anderen Hunden die neurologischen Ausfallserscheinungen deutlich verschlechtern (BJÖRK et al. 1957, 1962). Teilweise ist diese Gangstörung so stark, dass die Tiere stürzen (BJÖRK et al. 1957, 1962). Bedingt durch diese Ataxie, sind an Hereditärer Ataxie erkrankte Tiere nicht in der Lage, einen Deckakt ohne Hilfestellung durchzuführen. Die Libido erkrankter Foxterrier ist jedoch ungestört (BJÖRK et al. 1957, 1962). In keinem Fall wurde die Erkrankung selbst als letal eingestuft (BJÖRK et al. 1957). Die ältesten an Hereditärer Ataxie erkrankten Foxterrier aus Untersuchungen von BJÖRCK et al. (1962) wurden in einem Alter von 16 Monaten euthanasiert.

Die klinische Untersuchung erkrankter Foxterrier ermittelt verzögerte Korrektur- und Hüpfreaktionen, zum Teil mit Seitenbetonung. Gehirnnervenausfälle treten nicht auf. Weiterführende Untersuchungen wie Röntgenaufnahmen und die Analyse von Blut und Liquor cerebrospinalis weisen keine Veränderungen auf (BJÖRK et al. 1957).

Die nur histologisch sichtbaren Veränderungen sind bei an Hereditärer Ataxie erkrankten Foxteriern nur im Rückenmark und nicht im Gehirn vorhanden (BJÖRCK et al. 1962). Histopathologische Untersuchungen von 1962 berichten von einer bilateralen Demyelinisierung im gesamten Rückenmark, vornehmlich in der Columna dorsolateralis und ventromedialis, wobei vor allem die Tractus spinocerebellares betroffen sind (BJÖRCK et al. 1962).

Aufgrund der ähnlichen klinischen Veränderungen verglichen BJÖRCK et al. (1962) die beobachteten Veränderungen mit der Friedreich-Ataxie des Menschen. Die pathogenetischen Mechanismen der Hereditären Ataxie sind bisher nicht aufgeklärt. BJÖRCK et al. (1962) vermuteten eine nicht näher definierte genetisch determinierte metabolische Störung der Neurone.

### 2.2.3 Klassifikation von Hereditären Ataxien in der Humanmedizin

In der Humanmedizin ist die Klassifikation der Hereditären Ataxien seit langem umstritten. HARDING (1983) erstellte eine Einteilung anhand einer Kombination aus Vererbungsmuster und Klinik, die vor allem den Erkrankungsbeginn berücksichtigt. Auffällig ist, dass fast alle metabolischen Erkrankungen, die mit einer Ataxie einhergehen, autosomal rezessiv vererbt werden (HARDING 1983) und dass degenerative Ataxien unbekannter Ursache, die in jungen Jahren beginnen, fast immer genetisch bedingt und ganz überwiegend autosomal rezessiv determiniert sind (HARDING 1987).

Diese Einteilung wurde aufgrund von neuen Erkenntnissen im Bereich der Molekulargenetik (Identifizierung diverser Genloci bzw. der ursächlichen Mutationen) verworfen und die hereditären Ataxien wurden anhand ihrer genetischen Grundlagen neu klassifiziert (SCHÖLS et al. 1997). Zusätzlich erfolgte neben den sich ständig erneuernden molekulargenetischen Erkenntnissen eine formalgenetische Einteilung in autosomal rezessiv, autosomal dominant und X-chromosomal vererbte Ataxien ohne Berücksichtigung des Erkrankungsbeginns (SCHÖLS et al. 1997). Tabelle 1 nennt für jeden Erbgang ein Beispiel.

**Tabelle 1: Formalgenetische Einteilung der hereditären Ataxien in der Humanmedizin mit Beispielen**

<b>Erbgang</b>	<b>Beispiel</b>	<b>Literatur</b>
autosomal rezessiv	Friedreich-Ataxie	CAMPUZANO et al., 1996
autosomal dominant	spinocerebelläre Ataxie Typ 1	ORR et al., 1993
X-chromosomal	spastische Spinalparalyse	JOUET et al., 1994

Als die häufigste hereditäre Ataxie des Menschen mit einer Inzidenz von 1 zu 50.000 wird die autosomal rezessiv vererbte Friedreich-Ataxie (PANDOLFO u. MONTERMINI 1998; SCHÖLS et al. 1997; HARDING et al. 1981) genannt, die vom klinischen und histopathologischen Bild mit der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier vergleichbar ist.

### 2.2.3.1 Friedreich-Ataxie des Menschen

Die Friedreich-Ataxie ist eine neurologische Erkrankung mit dem Kardinalsymptom einer progressiven Ataxie und Dysarthrie<sup>5</sup>. Die ersten Symptome treten meist in der Zeit der Pubertät auf, in selteneren Fällen erst ab einem Alter von 25 Jahren (ANDERMANN et al. 1976; WINTER et al. 1981). Häufig kommt es neben der Ataxie auch zu einer Muskelschwäche. Oft fehlen die Sehnenreflexe an den Beinen (GEOFFROY et al. 1976; HARDING 1981). In seltenen Fällen werden gesteigerte Reflexe und Spastizität festgestellt (MONTERMINI et al. 1997b). Zusätzlich können eine Atrophie des N. opticus oder ein sensorischer Hörverlust auftreten (HARDING 1981). 10 % der Betroffenen sind Diabetiker (HARDING 1981; FINOCCHIARO et al. 1988) infolge des Verlustes von Inselzellen der Bauchspeicheldrüse (SCHOENLE et al. 1989). Eine Kardiomyopathie ist häufig, jedoch zeigen nur einige der Patienten eine klinische Manifestation der Herzerkrankung (HARDING u. HEWER 1983; ALBOLIRAS et al. 1986).

Histopathologisch findet man wie bei der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier eine Axonopathie mit Faserverlust, Demyelinisierung und fibrillärer Gliose in der Columna posterior (entspricht den Dorsalsträngen beim Tier), vor allem im Tractus medialis, spinocerebellaris und corticospinalis (LAMARCHE et al. 1984). Spätere Untersuchungen bestätigten eine distale Axonopathie mit vorausgehender axonaler Atrophie (JITPIMOLMARD et al. 1993). Im Gehirn sind von den degenerativen Veränderungen der Hirnstamm mit den Nuclei gracilis und cuneatus, das auditorische und vestibuläre System sowie die kranialen sensorischen Nerven betroffen, während die kranialen Motoneurone unverändert sind. Zusätzlich zeigt das Kleinhirn einen stark atrophierten Nucleus dentatus. In einem späten Stadium der Erkrankung kann ein Verlust an Purkinjezellen im Cortex cerebelli beobachtet werden (HUGHES et al. 1968; OUVRIER et al. 1982).

Bei an Friedreich-Ataxie erkrankten Patienten kann das mitochondrial lokalisierte Protein „Fratxin“, das in die Regulation des mitochondrialen Eisentransports involviert zu sein scheint, nicht mehr gebildet werden. (CAMPUZANO et al. 1996;

---

<sup>5</sup> Sprachstörung infolge Schädigung des Nervensystems

CAMPUZANO et al. 1997). Wie in einem vergleichbaren Hefe-Modell gezeigt werden konnte, resultiert daraus eine Akkumulation von mitochondrialem Eisen, welches aufgrund einer Reaktion mit Sauerstoff zur Oxidation von Zellbestandteilen und so zur Zellzerstörung führt (BABCOCK et al. 1997). Eine Eisenakkumulation wird beim Menschen mit Friedreich-Ataxie in mitochondrienreichen Geweben und hier vor allem in den Mitochondrien des Herzens, der Leber, der Milz (BRADLEY et al. 2000) und des zentralen Nervensystem gefunden (CAMPUZANO et al. 1996; WALDVOGEL et al. 1999).

### **2.3 Akustisch Evozierte Potentiale**

Die Aufzeichnung von Akustisch Evozierten Potentialen (AEP) liefert objektive Informationen über die peripheren Anteile der Hörbahn, der Cochlea und N. cochlearis sowie über die zentralen Hörbahnen im Hirnstamm (SIMS u. MOORE 1984; BODENHAMER et al. 1985; FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994; STEFFEN u. JAGGY 1998). Diese Methode, die zum ersten Mal 1977 zur objektiven Erfassung der auditorischen Funktionen bei Hunden eingesetzt wurde (REETZ et al. 1977), verwendet die frühen AEP, die in den ersten 10 Millisekunden nach akustischer Stimulation gemessen werden (SIMS u. MOORE 1984). In der Literatur wird diese Form der Elektroenzephalographie auch als Brainstem Auditory Evoked Potential (BAEP) / Response (BAER), Early Auditory Evoked Potential (EAEP) oder Auditory Brainstem Response (ABR) bezeichnet (STRAIN 1992).

### **2.3.1 Ableitung von AEP und ihre möglichen Einflussfaktoren**

Nach akustischer Stimulation werden Geräusche infolge der auditorischen Reizwahrnehmung und -verarbeitung in elektrische Potentiale umgewandelt und innerhalb der auditorischen Bahnen des Gehirns weitergeleitet (HOTH u. LENARZ 1994). Diese AEP machen konstante und zeitabhängige Veränderungen der elektrischen Aktivität in den Hörbahnen sichtbar (STEFFEN u. JAGGY 1998). Die entstehenden elektrischen Spannungen werden an der Kopfoberfläche registriert und über bilateral am Kopf befestigte Elektroden abgeleitet (HOTH u. LENARZ 1994). Die positive Elektrode wird subkutan über dem Vertex cranii und die negative an der Ohrenbasis, unterhalb des Tragus platziert (SIMS u. MOORE 1984; MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997; STEFFEN u. JAGGY 1998). Die Erdung geschieht über eine an der Zunge befestigte Klemme (STEFFEN u. JAGGY 1998) oder eine subkutan gesetzte Elektrode am Körper des Hundes (SIMS u. MOORE 1984). Die akustische Stimulation erfolgt für jedes Ohr einzeln mittels einiger hundert Klick-Laute von bestimmter Frequenz und Lautstärke, die dem Hund über Kopfhörer oder Gehörgang-Hörer zugeführt werden. Daraus resultiert eine Vielzahl von übereinander gelegten Aufzeichnungen, die das gesuchte Signal verstärken und Störpotentiale, die durch elektrische Hintergrundaktivität hervorgerufen werden können, herabsetzen (STEFFEN u. JAGGY 1998).

Die abgeleiteten Wellen liefern bei steigender Stimulusintensität eine verbesserte Differenzier- und Wiederholbarkeit, da die Latenzen reduziert und die Amplituden erhöht werden (SIMS u. MOORE 1984; MEIJ et al. 1992; MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997). Verschiedene Untersucher verwenden zur Darstellung der AEP Intensitäten von 75 (MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997) bis 90 Dezibel normal Hearing Level (dB nHL) (SIMS u. MOORE 1984; STEISS et al. 1994; PONCELET et al. 2000), wobei 0 dB nHL die durchschnittliche Hörschwelle beim Menschen darstellt (SHIU et al. 1997). Der Vergleich der Messergebnisse scheint berechtigt, da die gemessenen Latenzen für Stimulusintensitäten von 70 bis 90 dB nHL keine signifikanten Unterschiede aufweisen (MEIJ et al. 1992).

Eine sichere Ausschaltung von Störpotentialen, z.B. hervorgerufen durch Muskelkontraktionen, wird durch die Verabreichung von Sedativa erreicht. Untersuchungen zeigten, dass die unterschiedlichen für die Sedation bzw. Anästhesie verwendeten Medikamente keinen signifikanten Einfluss auf das Messergebnis besitzen (SIMS u. MOORE 1984; BODENHAMER et al. 1985; SMITH u. MILLS 1989; TOKURIKI et al. 1990; MEIJ et al. 1992; STEISS et al. 1994). Kooperative Hunde müssen nicht sediert werden (SIMS u. MOORE 1984).

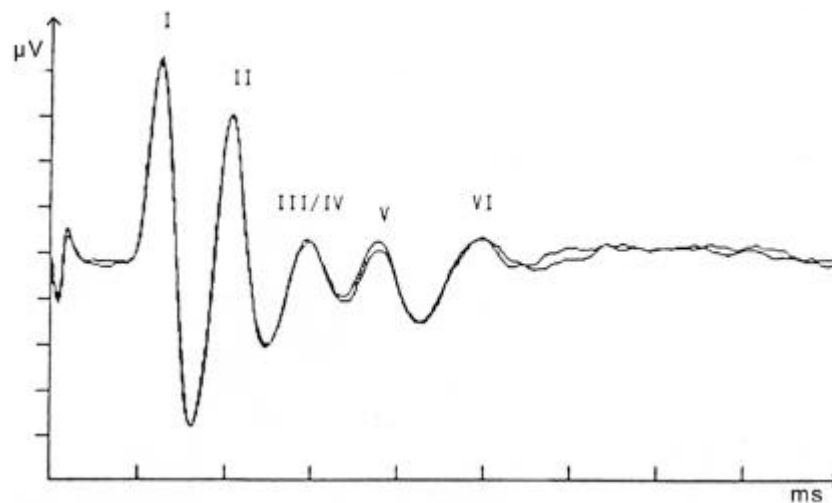
Verschiedene Autoren analysieren unterschiedliche mögliche Einflussfaktoren auf die Ausbildung AEP. Da die Kopfgröße die Größe des Gehirns repräsentiert, wird auf eine signifikante Korrelation zwischen Kopfgröße und Latenz der ermittelten Wellen geschlossen (POOK u. STEISS 1990; MEIJ et al. 1992). Untersuchungen an Jack Russell Terriern und Dalmatinern bestätigten diesen Unterschied zwischen den beiden Rassen. Sie konnten jedoch keine signifikante Korrelation zwischen Kopfgröße und Latenz innerhalb einer Rasse ermitteln (MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997). Ein signifikanter Einfluss des Geschlechts wurde von den meisten Autoren nicht festgestellt (BODENHAMER et al. 1985; MEIJ et al. 1992; MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997). Das Alter des Hundes hat keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Latenzen der Potentiale (BODENHAMER et al. 1985; MEIJ et al. 1992). Hingegen zeigten Untersuchungen, dass eine Herabsetzung der Körpertemperatur erhöhte Latenzen verursacht (ROSSI u. BRITT 1984; BODENHAMER et al. 1985).

### **2.3.2 Auswertung der AEP und ihre anatomischen Ursprünge**

Die klassische Aufzeichnung der AEP, dargestellt in Abbildung 1, beinhaltet fünf oder mehr deutlich erkennbare Wellen (SIMS u. MOORE 1984; STEFFEN u. JAGGY 1998). Die Wellen I und II sind scharf abgegrenzte positive Wellen (MEIJ et al. 1992). Die Welle V kann aufgrund des nachfolgenden negativen Ausschlags eindeutig zugeordnet werden (MEIJ et al. 1992). Die Wellen III und IV liegen zwischen Welle II und V, sind jedoch weniger konstant in ihrer Ausprägung (MEIJ et al. 1992). Häufig bilden die Wellen III und IV einen gemeinsamen Komplex (SIMS u. MOORE 1984;



MEIJ et al. 1992). Teilweise ist die Welle IV aber auch als kleine Welle auf dem absteigenden Anteil von Welle III erkennbar (SIMS u. MOORE 1984). Die Wellen VI und VII folgen der Welle V, wobei diese Wellen nicht kontinuierlich ableitbar sind (MEIJ et al. 1992).

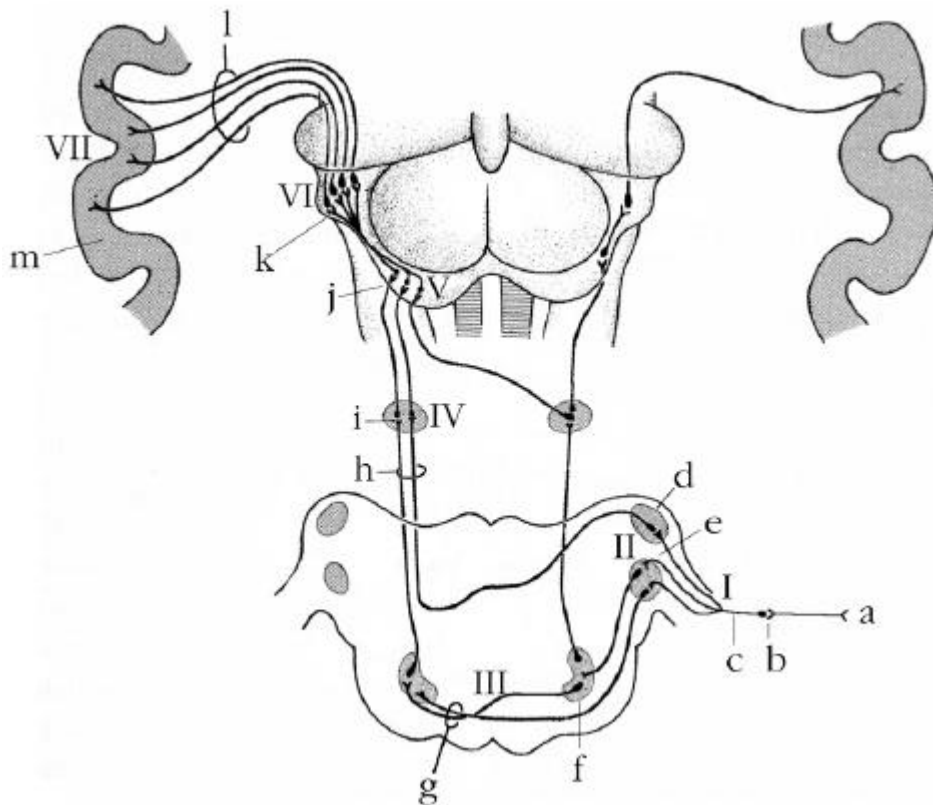


Vertikale Einteilung = 0.61 Mikrovolt; horizontale Einteilung = 1 Millisekunde

**Abbildung 1: Aufzeichnung von Akustisch Evozierten Potentialen eines klinisch gesunden Hundes nach 1000 Stimuli (Klick-Laute) bei einer Intensität von 90 dB nHL und einer Stimulusfrequenz von 11.4/s (BRAUND 1994).**

Auf der Basis von pathologischen und klinischen Daten wurde ein Schema für die Zuordnung der mit römischen Ziffern gekennzeichneten Wellen zu den entsprechenden anatomischen Ursprüngen, auch als Generatoren bezeichnet, entwickelt (SIMS u. MOORE 1984). Bisher kann noch keine vollständige Klärung erreicht werden (BODENHAMER et al. 1985; STEFFEN u. JAGGY 1998). Bei Katzen wird für jede Welle ein einzelner anatomischer Ursprung angenommen (JEWETT 1970; BUCHWALD u. HUANG 1975). Experimentelle Studien an Labortieren und intraoperative Ableitungen am Menschen können einzelne Wellen jedoch nicht

eindeutig separaten anatomischen Strukturen zuordnen, sondern vielmehr Kerngebieten bzw. -regionen (SIMS u. MOORE 1984; CHIAPPA 1990). Unstrittig ist die Zuordnung der Welle I zu den peripheren Anteilen der Hörbahn, der Cochlea und dem N. cochlearis (SIMS u. MOORE 1984; STEISS et al. 1994; STRAIN 1996; MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997; STEFFEN u. JAGGY 1998). Unklarheit besteht noch bei den nachfolgenden Wellen, deren Ursprünge den zentralen Anteilen der Hörbahn zugeordnet werden. Die Generatoren der Welle II finden sich teilweise im intrakraniellen, nicht myelinisierten Teil des N. cochlearis und teilweise im Nucleus cochlearis selbst (SIMS u. MOORE 1984; STEFFEN u. JAGGY 1998). Welle III wird Aktivitäten im Kerngebiet des Nucleus dorsalis des Corpus trapezoideum (dorsale Olive) in der Pons, und Welle IV dem Lemniscus lateralis zugeordnet (SIMS u. MOORE 1984; STEFFEN u. JAGGY 1998). Welle V reflektiert Aktivitäten im Colliculus caudalis des Mittelhirns mit dem zentralen Nucleus als primäre Quelle (SIMS u. MOORE 1984; MEIJ et al. 1992). Andere Autoren benennen größere Hirnregionen als Entstehungsort der Wellen. STEISS et al. (1994) ordnet die Wellen II und III der kaudalen Pons und Welle IV und V der rostralen Pons und dem Mittelhirn mit Lemniscus lateralis und Colliculus caudalis zu. Über die Generatoren von Welle VI herrscht weiterhin Unklarheit (SIMS u. MOORE 1984). Einige Autoren ordnen die Wellen VI und VII dem Corpus geniculatum mediale und der Radiatio acustica im Temporallappen der Großhirnhemisphären zu (MEIJ et al. 1992). Einen Überblick über die vermuteten anatomischen Ursprünge der abgeleiteten Wellen bietet die Abbildung 2.



**I – VII:** neuroanatomische Lokalisation der Wellen I bis VII;

**a:** Cortisches Organ (Innenohr); **b:** Ganglion spirale cochleae; **c:** N. cochlearis; **d – e:** *Myelencephalon*: **d:** Nucleus cochlearis dorsalis; **e:** Nucleus cochlearis ventralis; **f – g:** *Metencephalon*: **f:** Nucleus dorsalis corporis trapezoidei (dorsale Olive); **g:** Corpus trapezoideum (querverlaufender Faserzug kaudal der Pons); **h - j:** *Mesencephalon*: **h:** Lemniscus lateralis (ponto-mesencephal); **i:** Nucleus lemniscus lateralis (ponto-mesencephal); **j:** Colliculus caudalis; **k:** *Diencephalon*: **k:** Corpus geniculatum mediale (Thalamus); **l – m:** *Telencephalon*; **l:** Radiatio acustica (über Capsula interna des Thalamus); **m:** Area acustica (Temporallappen der Großhirnhemisphären)

**Abbildung 2: Generatoren der Akustisch Evozierten Potentiale: Welle I bis VII und ihre neuroanatomische Lokalisation (modifiziert nach Nickel et al. 1992)**

Die Auswertung der AEP erfolgt anhand von Wellenmorphologie und Latenzzeiten der einzelnen Wellen (SHIU et al. 1997). Das aus den Latenzen ermittelte Interpeak Interval (IPI) zwischen Welle I und Welle V, auch definiert als zentrale Überleitungszeit (SIMS u. MOORE 1984), gibt zusätzlich eine verlässliche Aussage über die Weiterleitungszeit innerhalb des Hirnstammes (SIMS u. MOORE 1984; SHIU et al. 1997). Tabelle 2 zeigt Vergleichswerte von unterschiedlichen Latenzen der einzelnen Wellen, gemessen an 20 gesunden Mischlingshunden mit einem Gewicht zwischen 10 und 20 Kilogramm, bei einer Stimulusintensität von 90 dB nHL der Wellen I bis V im sedierten und nicht sedierten Zustand (SIMS u. MOORE 1984).

**Tabelle 2: Latenzen der Wellen I bis V und die zentrale Überleitungszeit IPI von 20 gesunden Mischlingshunden (10-20 Kilogramm / sediert und unsediert) bei einer Stimulusintensität von 90 dB nHL (SIMS u. MOORE 1984)**

	<b>Welle I Lat. (ms)</b>	<b>Welle II Lat. (ms)</b>	<b>Welle III Lat. (ms)</b>	<b>Welle V Lat. (ms)</b>	<b>zentrale Weiterleitungszeit IPI I-V (ms)</b>
nicht sediert	1,21 ± 0,02	2,00 ± 0,02	2,78 ± 0,05	3,65 ± 0,06	2,42 ± 0,04
sediert	1,22 ± 0,01	2,04 ± 0,02	2,85 ± 0,08	3,82 ± 0,09	2,60 ± 0,08

Lat. = Latenz; ms = Millisekunde; IPI = Interpeak Interval

### 2.3.3 AEP diverser Krankheitsbilder

Veränderungen der Latenzen und / oder Amplituden der AEP entsprechen nicht einem speziellen Krankheitsbild, sondern einer veränderten elektrischen Weiterleitung in den zentralen Hörbahnen (FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994). Folglich kann die Messung von AEP für die Diagnostik von Störungen der Hörfunktionen in der Peripherie als auch für die Lokalisation und Diagnose von Hirnstammläsionen in einem frühen Stadium verwendet werden (COLLETTI et al.

1983; SIMS u. MOORE 1984; BODENHAMER et al. 1985; FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994; MUNRO et al. 1997; SHIU et al. 1997).

Liegt eine peripher bedingte Erkrankung vor, ist bereits die Welle I verändert. Bei tauben Hunden können keine Wellen abgeleitet werden. Es entsteht eine flache, isoelektrische Linie (STEFFEN u. JAGGY 1998). Ein Tumor des N. cochlearis kann z.B. eine verlängerte Latenz der Welle I und folglich auch eine verlängerte zentrale Überleitungszeit (SIMS u. MOORE 1984; STEISS et al. 1994; SHIU et al. 1997) hervorrufen. Ebenso können basale Meningiome entweder mit einem vollständigen Verlust von AEP oder verlängerten Latenzen der Wellen I und II und dadurch auch der nachfolgenden Wellen einhergehen (FISCHER u. OBERMAIER 1994).

Abnormale AEP mit unveränderter Welle I weisen auf Läsionen im zentralen Anteil der Hörbahn hin (FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994). Bei Erkrankungen des Hirnstammes, wie z.B. bei Tumoren, Traumen, Demyelinisierungen, Entzündungen, metabolischen und toxischen Enzephalopathien, Hydrocephalus und cerebrovaskulären Erkrankungen, werden abnormale AEP gesehen (FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994). Hirnstammtumore zeigen je nach Lokalisation der Tumore verzögerte oder fehlende Wellen (FISCHER u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994). Die Stärke der Wellenveränderung bei multifokalen Tumoren korreliert mit dem Grad der Hirnstammbeteiligung (FISCHER u. OBERMAIER 1994). Auch eine Kompression des Hirnstammes bewirkt eine Veränderung der abgeleiteten Potentiale. So können Kleinhirntumore eine schwache Ausbildung der Wellen III bis V bewirken (STEISS et al. 1994). Hunde mit Hydrocephalus können je nach Stärke der Kompression Veränderungen bereits ab Welle I aufweisen (STEISS et al. 1994). Auch bei traumatisch bedingten Läsionen im Bereich des Corpus trapezoideum und dessen Nucleus dorsalis werden Veränderungen der AEP beschrieben, wobei Welle I und II ausgebildet sind, Welle II jedoch eine verlängerte Latenz aufweist (STEISS et al. 1994). Je stärker der Hirnstamm von vergleichbaren Degenerationen betroffen ist, um so weniger Wellen werden ausgebildet (STEISS et al. 1994). Sofern es sich um einseitige Läsionen im Hirnstamm handelt, können die Veränderungen der AEP keinen sicheren Hinweis geben, welche Seite von der Läsion betroffen ist (FISCHER

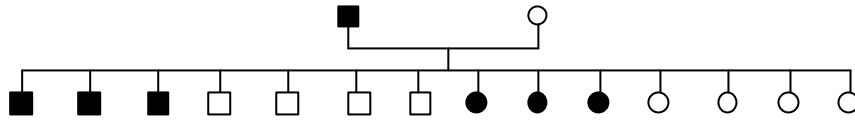
u. OBERMAIER 1994; STEISS et al. 1994). In etwa der Hälfte der untersuchten Fälle korrelieren die abnormalen AEP mit der anatomischen Lokalisation der untersuchten Tumore (FISCHER u. OBERMAIER 1994). Jedoch können anatomisch lateral gelegene Tumore eine symmetrische Ableitung und symmetrisch gelegene Tumore eine einseitig veränderte Ableitung AEP induzieren (FISCHER u. OBERMAIER 1994). Die Schwere der Hirnstammläsion spiegelt sich nach STEISS et al. (1994) vor allem in einer verminderten Amplitude und weniger in einer Latenzverzögerung wieder, da eine reduzierte Antwort ein Verlust von Neuronen bedeutet, während verzögerte Latenzen nur eine herabgesetzte Weiterleitungsgeschwindigkeit anzeigen.

In der Humanmedizin werden veränderte AEP häufig in Zusammenhang mit neoplastischen und neurodegenerativen Erkrankungen mit vorwiegender Beteiligung der weißen Substanz (z.B. Multiple Sklerose) oder des Hirnstammes gesehen (COLLETTI et al. 1983; DAVIS et al. 1985), aber auch bei Entzündungen, Gefäßerkrankungen, metabolischen und toxischen Enzephalopathien (COLLETTI et al. 1983; FISCHER u. OBERMAIER 1994). Bemerkenswert ist, dass Hörstörungen in diesem Zusammenhang ungewöhnlich sind (COLLETTI et al. 1983). Die AEP von Patienten mit spinocerebellärer Degeneration (SCD), zu der auch die Friedreich-Ataxie gezählt wird, zeigen eine große Variation von veränderten AEP (YOKOYAMA et al. 1994), können aber auch im Normbereich sein (FUJITA et al. 1981; DE PABLOS et al. 1991). Veränderungen betreffen hauptsächlich eine Verlängerung des Interpeak Intervals (IPI) I – III und III – V (COLLETTI et al. 1983; YOKOYAMA et al. 1994), teilweise ist auch nur Welle I identifizierbar (KNEZEVIC u. STEWART-WYNNE 1985). Verschiedene Autoren benennen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Degeneration in den zentralen Hörbahnen und dem Ausmaß der Veränderung der AEP. Sie diskutieren den Einsatz der Ableitung von AEP für die Schätzung der Schwere der Degeneration als auch für den Verlauf des Erkrankungsprozesses (COLLETTI et al. 1983; ILLARIOSHKIN et al. 1992).

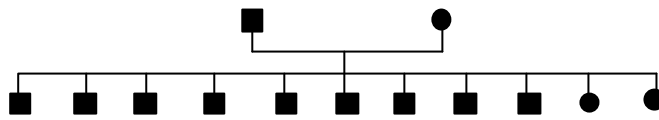
## **2.4 Genetik**

### **2.4.1 Hereditäre Ataxie der Foxterrier**

Der für die Erbgangsanalyse der Hereditären Ataxie der Foxterrier verwendete Datensatz beinhaltet 25 erkrankte Glatthaar Foxterrier (14 Rüden, 11 Hündinnen) aus 23 Würfen mit insgesamt 91 Welpen (32 Rüden, 34 Hündinnen) (BJÖRK et al. 1957). Die untersuchten Familien lassen sich auf eine geringe Anzahl von englischen Blutlinien zurückführen. Im Vergleich zur Population entspricht die Anzahl der Welpen als auch die Farbverteilung dem allgemeinen Vorkommen. Da die Elterntiere phänotypisch nicht erkrankt sind, wird ein dominantes Gen mit vollständiger Penetranz ausgeschlossen. Die Krankheitshäufigkeit von 27,5 % zeigt im Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied zur erwarteten Verteilung (25 % erkrankte Hunde) eines autosomal rezessiven Erbgangs (BJÖRK et al. 1957). Anpaarungsversuche, wie sie in den nachfolgenden Jahren unternommen wurden, konnten aufgrund der Gang- bzw. Gleichgewichtsstörung nur mit Hilfestellung bzw. instrumenteller Insemination durchgeführt werden. Von den 14 Nachkommen aus einer Verpaarung eines erkrankten Rüden mit einer phänotypisch nicht erkrankten Hündin zeigten sechs Hunde (3 Rüden, 3 Hündinnen) das Merkmal der Hereditären Ataxie (Abbildung 3) und in einer weiteren Anpaarung von zwei erkrankten Foxterriern waren alle elf Nachkommen (9 Rüden, 2 Hündinnen) erkrankt (Abbildung 4). Diese Verteilung bestätigt einen autosomal rezessiven Erbgang (BJÖRCK et al. 1962).



**Abbildung 3: Anpaarung eines erkrankten Foxterrier-Rüden mit einer phänotypisch gesunden Hündin (BJÖRCK et al. 1962)**



**Abbildung 4: Anpaarung von zwei erkrankten Foxteriern (BJÖRCK et al. 1962)**

LEGENDE der Abbildung 3 und Abbildung 4

- = männliche Foxterrier
- = weibliche Foxterrier
- ● = an Hereditärer Ataxie erkrankte Foxterrier

Da vergleichbare klinische und pathologische Veränderungen beim Jack Russell Terrier auftreten, wird bei dieser Rasse vermutet, dass es sich um die gleiche Erkrankung mit einem ähnlichen Erbgang handelt (HARTLEY u. PALMER 1973).



### **2.4.2 Friedreich-Ataxie**

Mit Hilfe von Segregationsanalysen ermittelte HARDING et al. (1981) für die Friedreich-Ataxie einen autosomal rezessiven Erbgang. Molekulargenetische Untersuchungen identifizierten das verantwortliche Gen „X25“ oder „Fratxin-Gen“ (CAMPUZANO et al. 1996). Das X25-Gen setzt sich aus sieben Exons zusammen, die über einen Bereich von 95 Kilobasen genomischer DNA verteilt sind. Es kodiert ein Protein von 210 Aminosäuren, das als Frataxin bezeichnet wird (CAMPUZANO et al. 1996) und in die Regulation des mitochondrialen Eisentransports involviert zu sein scheint. Durch eine abnormale Expandierung der Trinukleotidsequenz GAA, die sich 1,4 Kilobasen stromabwärts von Exon 1 befindet, wird die Frataxin-Genexpression unterdrückt (CAMPUZANO et al. 1996) und es kommt zu einem Verlust des Proteins (CAMPUZANO et al. 1997).

### **2.4.3 Segregationsanalyse**

Die einfache Segregationsanalyse testet, ob die phänotypische Häufigkeit eines Merkmals innerhalb aufeinanderfolgender Generationen mit der Aufspaltung der Gene, wie sie für Mendel'sche Erbgänge beschrieben ist, übereinstimmt (NICHOLAS 1984). Der Segregationsparameter  $\vartheta$  gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, mit welcher Häufigkeit betroffene Nachkommen in den Familien auftreten werden. Durch einen Vergleich dieses Parameters mit dem Erwartungswert der Segregation eines monogenen Erbgangs kann auf die Beteiligung eines Einzelgens an der Merkmalsausprägung geschlossen werden. Dieser Test zur Erkennung der Aufspaltung eines Merkmals nach den Mendel'schen Regeln ist jedoch nur bei seltenen Krankheiten mit weitgehend eindeutig definierten Erwartungswerten Erfolg versprechend.

Für polygene Erbgänge und auch für das Auftreten von Hauptgenen, bei denen mehrere Genkombinationen der Elterntiere möglich sind, kann die klassische Segregationsanalyse nicht immer eindeutige Resultate liefern. Diese vielfältigen

Wahrscheinlichkeiten für die möglichen Genkombinationen der Eltern werden in der komplexen Segregationsanalyse berücksichtigt (ELSTON 1980). Dadurch entfällt eine Einschränkung durch die Häufigkeit einer Krankheit oder eines kategorischen Merkmals innerhalb einer Population. Der Test der Hypothesen der einzelnen Modelle erfolgt über Likelihoodfunktionen (ELSTON 1980). Um die einzelnen Modelle vergleichen zu können, muss die Anzahl unabhängiger Parameter für jedes Modell geschätzt werden. Aus der Differenz dieser Anzahl ergibt sich annähernd die Anzahl der Freiheitsgrade. Unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade wird das Modell ermittelt, das die zugrunde gelegten Daten am wahrscheinlichsten erklärt („maximum-likelihood“).

Von den unterschiedlichen zur Verfügung stehenden Analysemodellen beinhalten regressive Modelle Komponenten für die Segregation von Einzelgenen, berücksichtigen Korrelationen zwischen Eltern und Nachkommen und zwischen Geschwistern infolge multifaktoriellen und polygenen Einflüssen sowie weitere Umweltfaktoren. Die regressiven Modelle von BONNEY (1984, 1986, 1992) ELSTON (1989a, 1990) und ELSTON et al. (1992) beruhen auf Likelihood-Methoden und testen unter Berücksichtigung der erwarteten Verteilung der Nachkommen folgende Hypothesen: eine zufällige Verteilung der Merkmalswerte, monogene, polygene oder gemischt monogen-polygene Erbgänge. Regressive Modelle verknüpfen multiplikativ zwei Modellkomponenten: die Likelihoodfunktion für einen monogenen Erbgang und die Likelihoodfunktion für polygene Einflüsse bei vorhandenem monogenen Erbgang. Es wird geprüft, ob der Genotyp von monogenen und polygenen Einflüssen bestimmt wird, wobei die Hauptgenwirkung von der monogenen Komponente abgeleitet wird.

Die erste Modellkomponente ist die Wahrscheinlichkeit  $P(g)$  für ein Individuum innerhalb einer Population, einen bestimmten Hauptgenotyp „g“ zu besitzen. Diese bedingte Wahrscheinlichkeit für ein beliebiges Individuum ist nur vom Genotyp des Vaters ( $g_F$ ) und der Mutter ( $g_M$ ) bzw. des Paarungspartners ( $g_S$ ) bei Gründertieren<sup>6</sup> abhängig. Für ein Pedigree können diese bedingten Wahrscheinlichkeiten sequentiell mit Hilfe des „ELSTON-STEWART-Algorithmus“ berechnet werden (ELSTON u. STEWART 1971). Die bedingten Wahrscheinlichkeiten für den Genotyp eines

---

<sup>6</sup> Tier ohne bekannte Eltern

beliebigen Individuums in Abhängigkeit der elterlichen Genotypen ( $P(g \mid g_F, g_M)$ ) werden mittels der Übertragungswahrscheinlichkeiten ( $\tau$ ) spezifiziert. Die Übertragungswahrscheinlichkeit ( $\tau$ ) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der das Allel „A“ an den Nachkommen weitergegeben wird, wenn die Eltern den Genotyp AA, AB oder BB besitzen. Für einen autosomalen Mendel'schen Erbgang im Ein-Locus Modell mit 2 Allelen ist die Übertragungswahrscheinlichkeit für das Allel „A“ folgendermaßen definiert: Besitzt ein Elternteil die Allelkombination AA, ist die Übertragungswahrscheinlichkeit ( $\tau_{AA}$ ) 100 %. Bei dem Genotyp AB ergibt sich  $\tau_{AB}$  als 50 %. Besitzt der Elternteil die Allelkombination BB ist die Wahrscheinlichkeit für  $\tau_{BB}$  0 %.

Aus den Übertragungswahrscheinlichkeiten kann die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Genotypen in Abhängigkeit der elterlichen Genotypen konstruiert werden. Diese Verteilung wird als genetische Übergangsmatrix bezeichnet und leitet sich wie folgt ab:

$$\begin{aligned} P(g = AA \mid g_F = s, g_M = t) &= \tau_s \tau_t \\ P(g = AB \mid g_F = s, g_M = t) &= \tau_s \times (1 - \tau_t) + (1 - \tau_s) \times \tau_t \\ P(g = BB \mid g_F = s, g_M = t) &= (1 - \tau_s) (1 - \tau_t) \end{aligned}$$

Die zweite Komponente der Berechnung umfasst die Effekte der Eltern, Paarungspartner und von weiteren beliebigen Kovariablen ( $X$ ), wie z.B. das Geschlecht, die einen Einfluss auf die phänotypische Merkmalsausprägung haben können. Die gemeinsame Likelihoodfunktion ( $L$ ) lautet:

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

wobei im Falle einer kategorischen Variablen  $Y$ , also bei einer Variable mit mindestens 2 Ausprägungen, ein Logit-Modell gewählt wird. Dieses Modell unterstellt eine logistische Funktion (Verteilungsfunktion mit glockenähnlichem Verlauf) für die Verteilung der Anfälligkeit des zu untersuchenden Merkmals.  $P(Y \mid g, X)$  ergibt sich dann als folgende Logit-Funktion:

$$e^{\sum J_i(g_i)g_i} / (1 + e^{\sum J_i(g_i)g_i})$$

mit  $\gamma_i = 1$  für ein befallenes und  $\gamma_i = -1$  für ein nicht befallenes Individuum. „e“ bezeichnet die Resteffekte, die sich nicht durch das Modell bzw. durch die darin enthaltenen Faktoren erklären lassen (Zufall). Der Segregationsparameter für den Hauptgenotyp  $\vartheta_i(g_i)$  beschreibt die Anfälligkeit für das Auftreten der Hereditären Ataxie. Sie wird aus folgender linearer Modellgleichung berechnet:

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

- $\alpha(g_i)$ : Modellkonstante für den Hauptgenotyp oder Typ  $g_i$ , der auch klassen- und geschlechtsabhängig sein kann
- $Z\gamma(g_i)$ : Erwartungswerte für die Eltern bei gegebenem Hauptgenotyp oder Typ  $g_i$
- $X\beta(g_i)$ : Erwartungswerte für weitere Kovariablen bei gegebenem Hauptgenotyp oder Typ  $g_i$ .

Da die Likelihoodfunktion ( $P(Y|g, X)$ ) sequentiell aus der Pedigreestruktur abgeleitet wird, bezeichnen verschiedene Autoren diesen Modellansatz als „regressives Modell“ (BONNEY 1984; ELSTON u. STEWART 1971). BONNEY (1984) und ELSTON (1989b) unterscheiden vier verschiedene Modelltypen (Klasse A – D), die in unterschiedlicher Weise den Einfluss der Geschwister berücksichtigen.

Die Modellparameter können durch Wahl geeigneter Restriktionen verändert werden, wodurch eine große Flexibilität innerhalb des Modellansatzes erreicht wird. Im allgemeinen Modell werden keinerlei Restriktionen gesetzt und auf diese Weise wird die beste Anpassung an die beobachteten Werte erreicht. Das allgemeine Modell dient optimal als Vergleich mit den restringierten Modellen, die Hypothesen der verschiedenen Erbgänge darstellen. Da die restringierten Modelle innerhalb des allgemeinen Modells hinsichtlich der unbekannt Parameter gewertet sind, können die Maxima der log-Likelihoodfunktion miteinander verglichen werden. Dazu wird das

Verhältnis der Maxima der log-Likelihoodfunktion z.B. zwischen den restringierten Modellen, die die Nullhypothesen darstellen, und dem allgemeinen Modell herangezogen. Die Nullhypothese postuliert, dass die Daten durch die beiden Modelle gleich gut erklärt werden können. Das Likelihood-Ratio-Testkriterium (Differenz der  $-2 \log$  Likelihood Funktion) folgt einer  $\chi^2$ -Verteilung. Die Beurteilung der Teststatistiken berücksichtigt die Anzahl der Freiheitsgrade, die sich annähernd aus der Differenz der Anzahl der unabhängig geschätzten Parameter beider Modelle ergibt. Zusätzlich kann das Informationskriterium nach Akaike (AIC) eine Aussage über die Güte des Modells machen, da es zusätzlich die Anzahl der geschätzten Parameter berücksichtigt und somit ein Modell bevorzugt, das die beste Anpassung der Daten an das Modell mit der geringsten Anzahl unabhängiger Parameter ermöglicht. Das AIC errechnet sich nach AKAIKE (1974) aus:

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

Das Modell mit dem kleinsten AIC kennzeichnet die wahrscheinlichste Hypothese eines Erbgangs, wobei aber grundsätzlich alle Modelle, die gegenüber dem allgemeinen Modell nicht verworfen werden können, in Betracht gezogen werden müssen.

### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Hunde**

##### **3.1.1 Übersicht über das Datenmaterial**

Das Datenmaterial für die vorliegende Studie bestand aus Hunden der Rassen Parson Russell Terrier, Jack Russell Terrier als auch nicht in Vereinen eingetragenen Jack Russell Terriern ohne Rassestandard oder bekanntem Pedigree. Innerhalb der vorliegenden Studie wurden diese Hunde unter der Bezeichnung „Jack Russell Terrier“ zusammengefasst.

Die für diese Untersuchung zusammengestellten Datensätze lassen sich wie folgt untergliedern (Tabelle 3):

##### Gruppe A:

In dieser Gruppe wurden alle Hunde zusammengefasst, die klinisch als an Hereditärer Ataxie erkrankt diagnostiziert wurden. Ausgehend von 11 an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern (Probanden) konnten durch die Unterstützung der Zuchtvereine weitere erkrankte Wurfgeschwister in die Studie aufgenommen werden. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass der Gesundheitszustand von möglichst allen Geschwistern und nahe verwandten Hunden erfasst werden konnte. Insgesamt war es möglich, 27 an Hereditärer Ataxie erkrankte Jack Russell Terrier in 3 Pedigrees einzubinden. Zusätzlich wurden 8 an Hereditärer Ataxie erkrankte Jack Russell Terrier ermittelt, die kein bekanntes Pedigree besaßen und in keines der 3 Pedigrees eingebunden werden konnten. Die Untersuchung des Gesundheitszustandes dieser 35 erkrankten Jack Russell Terrier erfolgte in der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover, in anderen Neurologiezentren (I. Medizinische Tierklinik der Ludwig-Maximilians-

Universität München; Tierärztliche Gemeinschaftspraxis Piding; Institut für Tierneurologie, Bern, Schweiz; Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norwegen) sowie in weiteren tierärztlichen Praxen in Deutschland.

### Gruppe B:

Die Gruppe B umfasste Wurfgeschwister, Eltern oder weiter entfernte Familienmitglieder, die mit den an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden aus Gruppe A verwandt waren. Entweder waren sie selbst nicht an Hereditärer Ataxie erkrankt oder sie waren Wurfgeschwister, deren Gesundheitszustand nicht bekannt war. Der Gesundheitszustand von insgesamt 88 verwandten Hunden, bestehend aus 23 Wurfgeschwistern und 65 Vorfahren, wurde durch Rückfragen an Zuchtverbände, Tierärzte, Züchter und Besitzer ermittelt. 14 weitere Jack Russell Terrier-Wurfgeschwister mit unbekanntem Phänotyp blieben innerhalb der Studie unberücksichtigt.

### Gruppe C:

An den an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern sollten AEP aufgezeichnet werden, um die Funktion der histopathologisch betroffenen Hörbahnen zu testen und somit die in vivo-Diagnostik zu erweitern. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden von nachweislich nicht an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern AEP gemessen (AEP-Referenzgruppe). Diese 30 Jack Russell Terrier waren Patienten der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover und wurden aufgrund unterschiedlicher Störungen behandelt (Tabelle 29, Anhang).

### Gruppe D:

Um mögliche weitere Fälle von erkrankten Jack Russell Terriern zu erhalten, wurden Tierbesitzer und Züchter anhand von Fragebögen hinsichtlich des Auftretens von Symptomen der Hereditären Ataxie ihrer Jack Russell Terrier befragt. Die Fragebögen wurden an 200 Patientenbesitzer der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover versandt. Im Klub für Terrier e.V. (KFT) wurden

die Züchter durch ein persönliches Anschreiben und im Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V. (PJRTCD) sowie im Parson Jack Russell Terrier Club of Germany e.V. (PJRTCG) durch die Veröffentlichung des Fragebogens in den Vereinsheften befragt. Die zurückgesandten Fragebögen lieferten Informationen von 175 ehemaligen Patienten der Tierärztlichen Hochschule Hannover sowie von 103 Zuchttieren und reinrassigen Welpen.

### Gruppe E:

Zur Ermittlung der Verwandtschaftsbeziehungen der an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunde, wurden die Zuchtbuchdaten der entsprechenden Vereine Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V. (PJRTCD) und Klub für Terrier e.V. (KFT) aus den Jahren 1979 bis 1999 in die Studie aufgenommen. Anhand der Daten wurden Untersuchungen zur Inzucht und zur Verbreitung der Elterntiere von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in den Zuchtvereinen durchgeführt. Die Gruppe E beinhaltete Jack Russell Terrier, die nicht zu den nahe verwandten Hunden der an Hereditärer Ataxie erkrankten Tiere zählten und dessen Gesundheitszustand nicht durch Fragebögen ermittelt werden konnte. Es handelte sich insgesamt um 9016 Jack Russell Terrier, bestehend aus 2040 Zuchttieren und 6979 Hunden ohne Nachkommen.



**Tabelle 3: Übersicht über das erhobene Datenmaterial (Gruppen A bis E)**

Gruppe	Hunde	Anzahl	Pedigree	Phänotyp*
A	klinisch erkrankte Tiere	27 (11 Probanden, 16 Wurfgeschwister)	+	+
		8	-	+
B	Wurfgeschwister und Vorfahren	88 (23 Wurfgeschwister, 65 Vorfahren)	+	+
		14	+	-
C	AEP-Referenzgruppe	30	-	+
D	Untersuchungen zur Verbreitung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier	175 (Patienten der Tierärztlichen Hochschule Hannover)	-	+
		103 (Zuchttiere und ihre Welpen)	+	+
E	zusätzliche Zuchtbuchdaten vom PJRTCD und KFT	2040 (Zuchttiere)	+	+
		6976 (Tiere ohne Nachkommen)	+	-
Gesamtzahl		9461		

AEP-Referenzgruppe: Ableitung von Akustisch Evozierten Potentialen von nicht an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern; PJRTCD: Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.; KFT: Klub für Terrier e.V.;

+ = bekannt

- = unbekannt

\* = Gesundheitszustand bezüglich der Hereditären Ataxie

Die Zuchtvereine Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V. (PJRTCD), Klub für Terrier e.V. (KFT) und Parson Jack Russell Terrier Club of Germany e.V. (PJRTCG) stellten Ahnentafeln und Zuchtbuchdaten ihrer Rassehunde aus den Jahren 1979 bis 1999 für die vorliegende Studie zur Verfügung. Die Daten des PJRTCG wurden jedoch nicht berücksichtigt, da keiner der 35 erkrankten Jack Russell Terrier in diesem Verein gemeldet war. Zusätzlich wurden Ahnentafeln von anderen Vereinen herangezogen, sofern sie zur Ermittlung von Verwandten erkrankter Tiere beitrugen. Diese Ahnentafeln von insgesamt 6 Vereinen wurden

nach telefonischem und schriftlichem Kontakt von den Züchtern und Besitzern zur Verfügung gestellt. Falls erkrankte Tiere in keinem Verein eingetragen waren, wurden die Familienmitglieder durch Befragung der Besitzer und Züchter ermittelt. Die Anzahl und die Verteilung dieser Hunde auf die einzelnen Zuchtvereine und Untersuchungsgruppen mit der entsprechenden Zuordnung zu den in der vorliegenden Studie verwendeten Gruppen A bis E ist in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Verteilung der Hunde nach Zuchtvereinen und Untersuchungsgruppen**

Verein	Abkürzung	Gruppe				
		A	B	C	D	E
Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.	PJRTCD	6	24	0	19	4619
Klub für Terrier e.V.	KFT	5	13	0	75	3243
Deutsches Hunde Stammbuch	DHS	3	7	0	0	78
Intern. Rasse-Jagd-Gebrauchshunde-Verband e.V.	IRJGV	0	1	0	0	0
Parson Jack Russell Terrier Club of Germany e.V.	PJRTCG	0	0	0	9	0
Norsk Kennel Klub (Norwegen)	NKK	2	4	0	0	9
Dansk Kennel Klub (Dänemark)	DKK	1	4	0	0	0
Nederlands Hondenstamboek (Holland)	NHSB	0	14	0	0	80
The Kennel Club (England)	KC	0	6	0	0	74
ohne Vereinszugehörigkeit - Pedigree bekannt -		10	29	0	0	913
ohne Vereinszugehörigkeit - Pedigree unbekannt -		8	0	30	175	0
Gesamtzahl (9461 Tiere)		35	102	30	278	9016

In den Ahnentafeln der einzelnen Rassezuchtvereine wurden drei bis vier Vorfahrgenerationen des registrierten Hundes aufgeführt, so dass Verwandtschaftsbeziehungen zwischen erkrankten Tieren über die Vorfahren hergestellt werden konnten. Ferner standen folgende Angaben zu jedem Tier und zu jedem Wurf zur Verfügung:

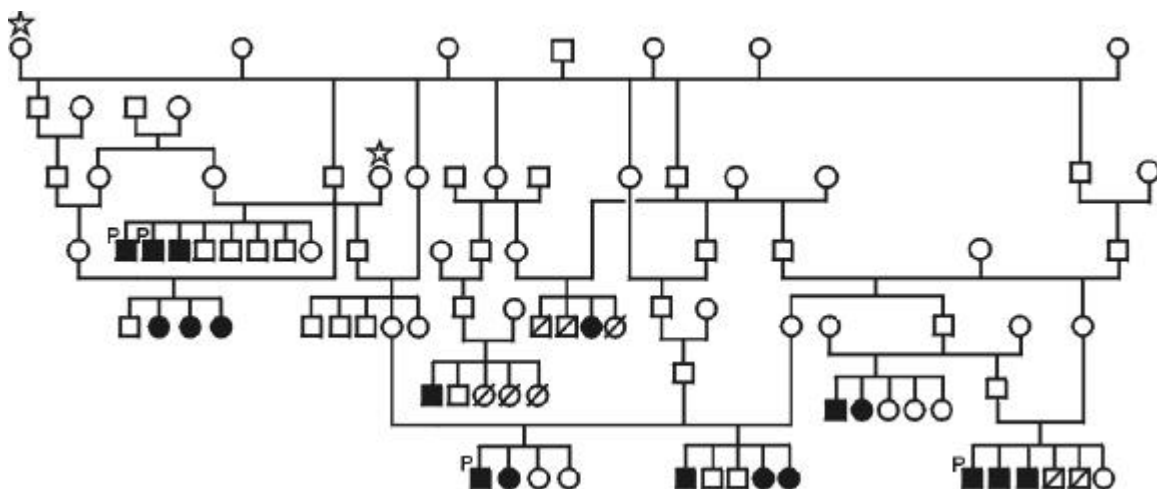
<u>Angaben zum Individuum</u>	<u>Angaben zum Wurf</u>
- Name	- Zwingername
- Zwingername	- Wurfdatum
- Zuchtbuchnummer	- Anzahl männlicher und weiblicher Welpen pro Wurf (z.T. fehlend)
- Wurfdatum	- Zuchtverband
- Geschlecht	
- Fellfarbe	
- Haarkleid	

Da das bleibende Haarkleid (glatt oder rauh) bei Abnahme der Welpen noch nicht voll entwickelt ist, fehlt dieses Merkmal in den Ahnentafeln und wird teilweise zu einem späteren Zeitpunkt (Zuchtzulassung) nachgetragen. Dieses Merkmal wurde gegebenenfalls bei den Besitzern bzw. Züchtern von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern und von deren Verwandten direkt erfragt.

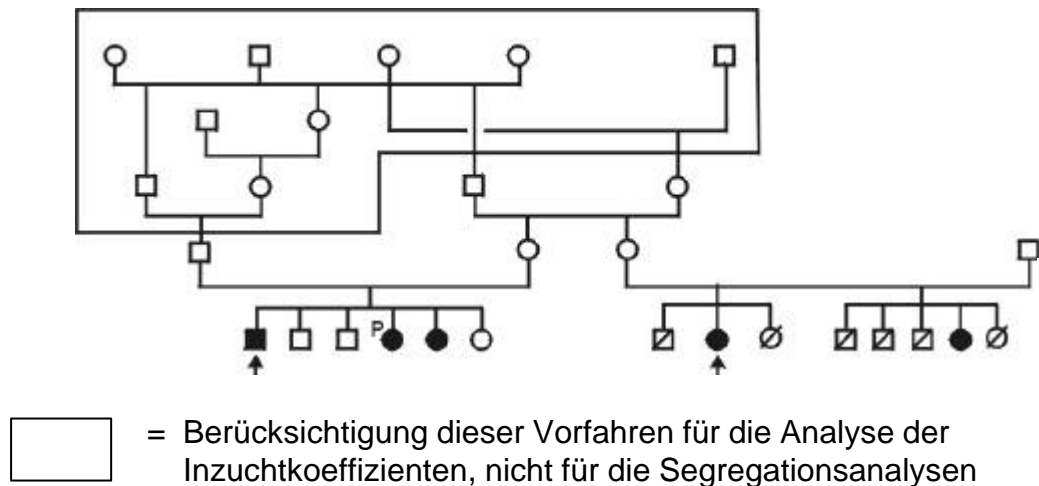
### **3.1.2 Pedigrees für die Segregationsanalysen**

Für die Segregationsanalyse konnten 27 an Hereditärer Ataxie erkrankte Jack Russell Terrier (aus Untersuchungsgruppe A) aus 3 nach den vorliegenden Pedigreeinformationen voneinander unabhängigen Familien verwendet werden (Abbildung 5 bis Abbildung 7). Den Ausgangspunkt für diese 3 Pedigrees bildeten 11 erkrankte Jack Russell Terrier (Probanden). Von den insgesamt 27 erkrankten Tieren konnten 18 erkrankte Hunde vom Parson Russell Terrier-Typ aus 8 Würfen der Zuchtvereine PJRTCD und KFT in das Pedigree 1 eingebunden werden. Weitere 5 erkrankte Hunde aus 3 Würfen vom Jack Russell Terrier-Typ wurden dem Pedigree 2 zugeordnet, wobei nur ein Wurf im Zuchtverein Deutsches Hundestammbuch

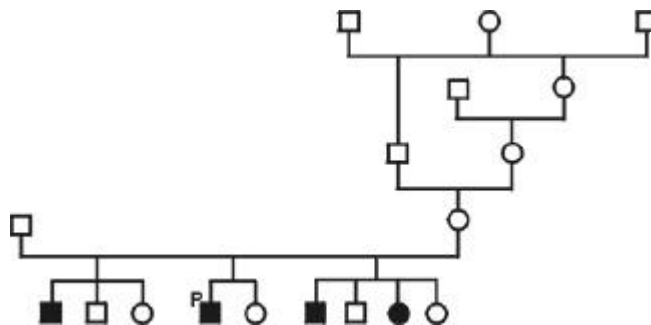
(DHS) gemeldet ist. Das 3. Pedigree enthielt 4 erkrankte Hunde vom Jack Russell Terrier-Typ ohne Zugehörigkeit zu einem Rassezuchtverein. Sie stammten aus 3 Würfen mit den gleichen Eltern. Aufgrund der hochgradigen Ataxie wird angenommen, dass erkrankte Tiere nicht in der Lage sind, den Deckakt selbständig durchzuführen (BJÖRCK et al. 1957, 1962). Infolgedessen wurden die Vorfahren, die selbst Nachkommen hatten, als nicht erkrankt eingestuft. Die Wurfgeschwister der Väter und Mütter blieben unberücksichtigt, wenn der Phänotyp nicht bekannt war. Nur in einem Fall konnte der Gesundheitszustand der Wurfgeschwister einer Mutter ermittelt werden. Die drei Pedigrees umfassten somit 115 Tiere, die sich auf 23 Wurfgeschwister und 65 Vorfahren verteilten.



**Abbildung 5: Pedigree 1 mit 18 erkrankten Jack Russell Terriern (Darstellung der Vorfahren, die für die Segregationsanalysen verwendet wurden)**



**Abbildung 6: Pedigree 2 mit 5 erkrankten Jack Russell Terriern**



**Abbildung 7: Pedigree 3 mit 4 erkrankten Jack Russell Terriern**

Legende der Abbildung 5 bis Abbildung 7

- = männliche Jack Russell Terrier (JRT)
- = weibliche JRT
- = an Hereditärer Ataxie erkrankte JRT
- ∅/∅ = keine Angaben über Gesundheitszustand
- ☆ = kennzeichnet die selbe Hündin, wurde aus zeichnerischen Gründen 2x abgebildet
- ▲ = Proband (Ausgangstier zur Untersuchung des entsprechenden Wurfes)
- P = Hereditäre Ataxie histopathologisch bestätigt
- 1 - 14 = Elterntiere aus Pedigree 1 (Elterntiernummer)

### **3.1.3 Deskriptive Statistik für die ermittelten Würfe mit erkrankten Jack Russell Terriern**

Für die 27 erkrankten Hunde mit bekanntem Pedigree (aus Untersuchungsgruppe A) und deren 23 nicht an Hereditärer Ataxie erkrankten Wurfgeschwistern wird die Verteilung der Merkmale Geschlecht, Fellfarbe, Haarkleid, Widerristhöhe, Wurfgröße und Inzuchtkoeffizient nachfolgend dargestellt.

#### **3.1.3.1 Geschlecht**

Bei den 50 Jack Russell Terriern handelte es sich um 26 Rüden und 24 Hündinnen. Zu den 27 erkrankten Hunden zählten 14 Rüden und 13 Hündinnen. Die nicht erkrankten Wurfgeschwister setzten sich aus 12 Rüden und 11 Hündinnen zusammen (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Verteilung des Geschlechts in den ermittelten Würfen**

<b>Geschlecht</b>	<b>erkrankte Tiere</b>	<b>Wurfgeschwister</b>	<b>Gesamtzahl</b>
Rüden	14	12	26
Hündinnen	13	11	24
Gesamtzahl	27	23	50

#### **3.1.3.2 Fellfarbe**

Die Fellfarbe weiß-braun-schwarz überwog in den ermittelten Würfen. Die Anzahl von erkrankten und nicht erkrankten Tieren war bei dieser Fellfarbe weitgehend gleich verteilt. Bei den übrigen Fellfarben zeigte sich ebenfalls eine sehr ähnliche Verteilung von erkrankten und nicht erkrankten Wurfgeschwistern. Die Fellfarbe von 6 Hunden konnte nicht ermittelt werden (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Verteilung der Fellfarbe in den ermittelten Würfen**

<b>Fellfarbe</b>	<b>erkrankte Tiere</b>	<b>Wurfgeschwister</b>	<b>Gesamtzahl</b>
weiß-schwarz	2	0	2
weiß-braun	5	5	10
weiß-braun-schwarz	18	14	32
unbekannt	2	4	6
<b>Gesamtzahl</b>	<b>27</b>	<b>23</b>	<b>50</b>

### 3.1.3.3 Haarkleid

Etwa die Hälfte der Hunde wies ein glattes Fell auf. Bei 14 Tieren mit glattem Fell trat Hereditäre Ataxie auf. 13 glatthaarige Wurfgeschwister waren phänotypisch gesund. Bei den rauhhaarigen Hunden waren 10 Hunde erkrankt und 7 Wurfgeschwister hatten keine Anzeichen von Hereditärer Ataxie. Die Beschaffenheit des Haarkleides konnte bei 6 Tieren nicht ermittelt werden (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Verteilung der Beschaffenheit des Haarkleides in den ermittelten Würfen**

<b>Haarkleid</b>	<b>erkrankte Tiere</b>	<b>Wurfgeschwister</b>	<b>Gesamtzahl</b>
glatt	14	13	27
rauh	10	7	17
unbekannt	3	3	6
<b>Gesamtzahl</b>	<b>27</b>	<b>23</b>	<b>50</b>

### 3.1.3.4 Widerristhöhe

Je nach Verein wird auf eine unterschiedliche Widerristhöhe gezüchtet. Zu unterscheiden ist der hochläufige Parson-Typ vom niederläufigen Jack Russell Terrier-Typ. Der Parson-Typ, der im vorliegenden Datenmaterial den Vereinen PJRTCD, KFT, NKK, DKK bzw. keinem Verein zugeordnet werden konnte, trat bei 17

erkrankten Tieren und 14 gesunden Wurfgeschwistern auf. Auch die Verteilung des niederläufigen Jack Russell-Typs, der dem DHS bzw. keinem Verein angehörte, zeigte eine ähnliche Anzahl von an Hereditärer Ataxie erkrankten und nicht erkrankten Wurfgeschwistern (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Verteilung der Widerristhöhe in den ermittelten Würfen**

Widerristhöhe	erkrankte Tiere	Wurfgeschwister	Gesamtzahl
hochläufig	17	14	31
niederläufig	10	9	19
Gesamtzahl	27	23	50

### 3.1.3.5 Wurfgröße

Die Wurfgröße der ermittelten 14 Würfe betrug 2 bis 8 Welpen pro Wurf. Am häufigsten fielen Würfe mit einer Wurfgröße von 4 und 5 Tieren, am seltensten trat die Wurfgröße mit 2 und 8 Welpen auf. Es gab keinen Wurf mit 7 Welpen. Bezogen auf 50 Welpen mit bekanntem Gesundheitszustand sind mit 27 erkrankten Tieren etwa 1/2 bis 1/3 der Welpen bekannterweise an der Hereditären Ataxie erkrankt (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Verteilung der Anzahl der Welpen in den ermittelten Würfen**

Wurfgröße (Anzahl Hunde)	Anzahl der Würfe	erkrankte Tiere pro Wurf
2	1	1
3	2	2
4	4	8
5	4	7
6	2	6
8	1	3
Gesamtzahl	14	27



### 3.1.3.6 Inzuchtkoeffizient

Der Inzuchtkoeffizient wurde mit Hilfe des Programms OPTI-MATE Version 3.3 (SCHMIDT 1999) auf der Basis von 7 Ahnengenerationen berechnet. Der Vollständigkeitsindex zeigt den Prozentsatz der für diese Berechnung bekannten Ahnen an. Die Gründertiere erhalten definitionsgemäß den Inzuchtkoeffizienten Null, da keine Vorfahreninformationen vorliegen. Die Inzuchtkoeffizienten wurden für die 3 nach den vorliegenden Informationen voneinander unabhängigen Pedigrees getrennt analysiert.

Das Pedigree 1 (Abbildung 5) stammte aus den Zuchtbuchdaten der Zuchtvereine PJRTCD und KFT. Die Gesamtheit der dort aufgeführten Jack Russell Terrier wies für 7 Generationen einen durchschnittlichen Vollständigkeitsindex von 40,2 % auf. Der durchschnittliche Inzuchtkoeffizienten (F) lag bei 2,3 % mit einer Spannweite von 0 % bis 31,5 %.

Das Pedigree 1 enthielt 3 Tiere, für die keine Vorfahreninformationen in den Zuchtbuchdaten vorhanden waren (Gründertiere). Es handelte sich jeweils um eine Hündin, bei denen in der 1., 3. und 4. Generation Würfe mit an Hereditärer Ataxie erkrankten Tieren auftraten. Für die 8 ermittelten Würfe dieses Pedigrees wurde eine durchschnittliche Vollständigkeit von 69,2 % bei einer Spannweite von 6,4 % bis 82,2 % bezogen auf 7 Generationen ermittelt. Die Vollständigkeit in den Familien der Eltern war mit 43,0 % für die Väter und 35,0 % für die Mütter deutlich niedriger (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Vollständigkeitsindex (%) der Ahnengenerationen der 8 ermittelten Würfe aus Pedigree 1 zur Inzuchtberechnung**

<b>Vollständigkeit (%)</b>	<b>Würfe</b>	<b>Väter</b>	<b>Mütter</b>
Mittelwert	69,2	43,0	35,0
Minimum	6,4	0	0
Maximum	82,2	92,4	82,9

Der durchschnittliche Inzuchtkoeffizient der 8 ermittelten Würfe lag bei 4,0 % bei einer Spannweite von 0 % bis 11,4 %. Die Mütter und Väter dieser Würfe wiesen im Vergleich dazu geringere durchschnittliche Inzuchtkoeffizienten auf (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Mittelwerte der Inzuchtkoeffizienten für die 8 ermittelten Würfe aus dem Pedigree 1, deren Väter und Mütter mit Minimum und Maximum**

<b>Inzuchtkoeffizient F (%)</b>	<b>Würfe</b>	<b>Väter</b>	<b>Mütter</b>
Mittelwert	4,0	2,3	2,6
Minimum	0	0	0
Maximum	11,4	7,5	13,8

Da für die Pedigrees 2 und 3 keine Zuchtbuchdaten vorlagen, wurden die Pedigreeinformationen durch direkte Befragung der Züchter ermittelt. Im Pedigree 2 (Abbildung 6) war der Gesundheitszustand einer Nukleusfamilie<sup>7</sup> vollständig bekannt. Der Vater dieser Familie wies einen Inzuchtkoeffizienten von 6,3 % auf. Die Wurfgeschwister besaßen über mütterliche und väterliche Vorfahren einen gemeinsamen Ahnen. Daraus ergab sich für jedes Tier im Wurf einen Inzuchtkoeffizienten von 7,8 %. Der Vater der 2. Nukleusfamilie wies keine Vorfahreninformationen auf, so dass für diese Würfe ein Inzuchtkoeffizient von 0 % angenommen wurde.

Im Pedigree 3 (Abbildung 7) wurde nach den vorliegenden Informationen nur die Hündin in der 2. Generation ingezüchtet. Sie besaß einen Inzuchtkoeffizienten von 6,3 %. Aufgrund fehlender Vorfahreninformationen für den Vater wurden für die 3 Würfe Inzuchtkoeffizienten von 0 % angenommen.

<sup>7</sup> Elterntiere und alle Würfe aus dieser Anpaarung

## **3.2 Diagnostik**

Die Patienten wurden einer klinisch-neurologischen Untersuchung (Abbildung 13, Anhang) unterzogen. Soweit das Einverständnis des Besitzers vorlag, wurden weiterführende Untersuchungen zum Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können, durchgeführt. In 9 Fällen, bei denen die Besitzer eine Euthanasie wünschten, wurde eine histopathologische Untersuchung des Nervensystems durchgeführt.

### **3.2.1 Anamnese**

Zur genauen Erhebung des Vorberichtes wurden an die Tierbesitzer erkrankter Hunde Fragebögen versandt (Abbildung 14, Anhang). Die erhaltenen Informationen wurden bezüglich Krankheitsbeginn, -verlauf und Todesursache ausgewertet.

### **3.2.2 Klinik**

Die 35 erkrankten Jack Russell Terrier wurden zuerst einer allgemeinen und dann einer neurologischen Untersuchung unterzogen. Der neurologische Untersuchungs-gang (Abbildung 13, Anhang) ermöglichte durch Untersuchung von Verhalten, Bewusstsein, Haltung, Gang, Funktion der Gehirnnerven und spinalen Reflexen die Lokalisation der Läsion.

Weiterführende Untersuchungen wurden zwecks Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit ähnlichen klinischen Symptomen einhergehen können, durchgeführt. Bei 23 Hunden wurden Blutproben auf Veränderungen des Blutbildes und der Blutchemie analysiert. Die Untersuchung des Blutbildes beinhaltete die Auswertung der Leukozyten im Differentialblutbild, der Erythrozyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Thrombozyten. Die Untersuchung der Blutchemie beinhaltete Enzyme (ALT = Alanin-Amino-Transferase, GLDH = Glutamatdehydrogenase, AP =

Alkalische Phosphatase), Substrate (Ammoniak, Harnstoff, Kreatinin, Cholesterin, Glucose, Gesamteiweiß) und Elektrolyte (Natrium, Kalzium, Kalium). Der Liquor cerebrospinalis wurde in 8 Fällen auf seinen Zell- und Eiweißgehalt kontrolliert.

Die radiologische Untersuchung erfolgte in 19 Fällen durch Nativaufnahmen der Wirbelsäule. In 7 Fällen wurde eine Myelographie der Halswirbelsäule durch die Injektion von 0,4 ml/kg Iopamidol (Solutrast<sup>®</sup> 200N, Byk Gulden Pharmazeutika, Konstanz) in die Cisterna magna durchgeführt. Anschließend erfolgten in 5 Fällen die computertomographischen (Somatom AR.HP.X<sup>®</sup>, Siemens, Erlangen) Aufnahmen als Thekographie, um Größe und strukturelle Veränderungen des Kleinhirns feststellen zu können.

Eine Zusammenfassung der weiterführenden Untersuchungen, die bei den 35 erkrankten Tieren durchgeführt wurden, ist in Tabelle 12 dargestellt. Die differenzierte Auflistung der Untersuchungen der Einzeltiere findet sich in Tabelle 26 (Anhang).

**Tabelle 12: Art und Anzahl der weiterführenden Untersuchungen durchgeführt an den 35 erkrankten Jack Russell Terriern**

<b>weiterführende Untersuchungen</b>	<b>Anzahl der erkrankten Tiere</b>
neurologischer Untersuchungsgang	35
Blutuntersuchung	23
Röntgenuntersuchung (nativ, Wirbelsäule)	19
Liquor cerebrospinalis	8
Myelographie	7
Computertomographie (Thekographie)	5
AEP	8
histopathologische Untersuchung	9

### 3.2.3 Histopathologische Untersuchung

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose wurden 9 an Hereditärer Ataxie erkrankte Jack Russell Terrier histopathologisch untersucht. Davon konnten 6 Tiere in die ermittelten Pedigrees, mit „P“ gekennzeichnet (Abbildung 5 bis Abbildung 7), eingebunden werden. Repräsentative Lokalisationen aus formalinfixiertem zentralen Nervensystem, wie Cerebrum (Transversalschnitte in Höhe Lobus frontalis, Hypophyse und Lobus occipitalis), Diencephalon, Mesencephalon, Cerebellum, Pons, Medulla oblongata und spinalis, wurden histotechnologisch in Paraffinwachs eingebettet. Die histologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.) und in ausgewählten Fällen mit Luxol-Fast Blue nach Klüver und Barrera (Myelinscheidenfärbung) gefärbt. Die Untersuchungen erfolgten am Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, am Institut für Tierpathologie der Universität München, am Institut für Tierneurologie der Universität Bern, Schweiz und an der Norwegian School of Veterinary Science, Oslo, Norwegen.

Da bei der Friedreich-Ataxie des Menschen, die im klinischen und histopathologischen Bild der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier ähnelt, eine Eisenakkumulation in den Mitochondrien auftritt, wurden im Institut für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover repräsentative Gewebeproben auf eine vergleichbare Eisenakkumulation untersucht. Mittels Eisen(III)hexacyanoferrat(II) („Turnbullblaufärbung“), einer Spezialfärbung auf zweiwertige Eisenionen, wurden ausgewählte Lokalisationen des ZNS (Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm und mehrere Rückenmarksabschnitte), Dün- und Dickdarm, Niere, Nebenniere, autonome Ganglien und Muskulatur von zwei erkrankten Jack Russell Terriern untersucht. Es handelte sich um einen mit 18 Monaten euthanasierten Rüden (Tiernummer 13, Tabelle 26, Anhang), der in das Pedigree 1 (Abbildung 5) eingebunden werden konnte und eine mit 13 Monaten euthanasierte Hündin (Tiernummer 28, Tabelle 26, Anhang) ohne Verbindung zu den 3 ermittelten Pedigrees.

### 3.2.4 Akustisch Evozierte Potentiale

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob AEP von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern Veränderungen aufweisen, die die histopathologischen Läsionen widerspiegeln. Bei abnormalen AEP sollte geprüft werden, ob diese die in vivo-Diagnostik unterstützen können.

In 8 Fällen der 35 erkrankten Jack Russell Terrier wurde durch Ableitung von AEP (Nicolet Viking IV D, Nicolet EBE GmbH, Kleinostheim) die Funktionsfähigkeit der Hörbahnen untersucht. Als Grundlage für den Vergleich mit diesen 8 erkrankten Hunden, diente die Ableitung von AEP einer Referenzgruppe von 30 Jack Russell Terriern in einem Alter von 3 Monaten bis 11,5 Jahren (Tabelle 28, Anhang), die nachweislich nicht an der Hereditären Ataxie erkrankt waren. Es handelte sich um eine gemischte Gruppe von 30 Patienten der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover der Jahre 1999, 2000 und 2001, die aufgrund unterschiedlicher Störungen (Tabelle 29, Anhang) in der Klinik behandelt wurden. Die Untersuchung dieser Tiere lieferte Erkenntnisse über die Ausbildung der AEP von Jack Russell Terriern unterschiedlichen Alters und diente als Grundlage für den Vergleich mit den AEP von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden. Ferner war ein Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Werten für Jack Russell Terrier (SHIU et al. 1997) und anderen Rassen (SIMS u. MOORE 1984) möglich.

Die durch akustische Stimulation ausgelöste Weiterleitung der Summenaktionspotentiale wurde mittels subkutan gesetzten Elektroden abgeleitet. In der standardisierten Versuchsanordnung (STEFFEN u. JAGGY 1998; SIMS u. MOORE 1984) wurden die positiven Elektroden bilateral über dem Vertex cranii, die negativen Elektroden an die Ohrbasis gesetzt. Die Erdung erfolgte durch eine subkutan gesetzte Elektrode im Nacken. Die Messung der linken und rechten Hörbahn erfolgte getrennt. Während dem einen Ohr des Patienten über Gehörgang-Hörer Klick-Geräusche in einer Lautstärke von 90 dB nHL (Dezibel normal Hearing Level) bei einer Frequenz von 11,1 Hz (Hertz) zugeleitet wurden, wurde das andere Ohr durch ein Rauschen in einer Lautstärke von 50 dB nHL vertäubt. Die Untersuchung wurde am narkotisierten Hund bzw. bei Kooperation des Patienten auch im Wachzustand

durchgeführt. Die mit Isofluran (Forane<sup>®</sup>, Abbott GmbH, Wiesbaden) durchgeführte Inhalationsnarkose wurde mit einer intravenösen Injektion von 0,5 – 0,7 mg/kg Levomethadon in Kombination mit Fenpipramid (L-Polamivet<sup>®</sup>, Intervet International GmbH, Wiesbaden) und 1,0 mg/kg Diazepam (Diazepam-ratiopharm<sup>®</sup>10 Injektionslösung, Ratiopharm GmbH, Ulm) eingeleitet. Am narkotisierten Tier wurden 2000, am wachen Patienten 500 Stimulationen (Klick-Geräusche) gemessen, um die Belastung für den nicht narkotisierten Hund gering zu halten. Das Messergebnis differenzierte sowohl die Latenzen (Lat) für die erste (I), dritte (III) und fünfte (V) Welle als auch die Interpeak Intervalle (IPI) der Wellen I – III, III – V und I – V in Millisekunden (ms). Laut Hersteller<sup>8</sup> verlängert sich durch Verwendung von Gehörgang-Hörern aus technischen Gründen die Latenz um eine Millisekunde, was bei der Auswertung und dem Vergleich mit Werten aus der Literatur berücksichtigt werden musste.

### **3.3 Verbreitung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier**

Um weitere Fälle von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden untersuchen zu können, wurden Fragebögen für Tierbesitzer und Züchter von Jack Russell Terriern versandt. Die zurückgesandten 278 Fragebögen wurden hinsichtlich der Symptome einer Hereditären Ataxie ausgewertet.

#### **3.3.1 Fragebogen für Tierbesitzer**

Es wurden 200 Fragebögen an Besitzer von Jack Russell Terriern (Abbildung 15, Anhang) versandt, die in den Jahren 1999 und 2000 als Patienten in der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover gemeldet waren. Die

---

<sup>8</sup> persönlicher Mitteilung von Herrn Gossen, Nicolet EME GmbH, Kleinostheim am

zurückgesandten 175 Fragebögen betrafen Liebhabertiere, für die kein Pedigree bekannt war oder die nicht in eines der ermittelten Pedigrees eingebunden werden konnten.

### 3.3.2 Fragebogen für Züchter

In den Zuchtverbänden des PJRTCD und des PJRTCG wurde das Vorkommen von Gangstörungen durch Veröffentlichung eines Züchter-Fragebogens (Abbildung 16, Anhang) in den Vereinsheften erfragt. Der KFT sandte diese Fragebögen direkt an die einzelnen Züchter. Im Anschreiben wurde auch um die Angabe der Adressen der Besitzer von Hunden aus den Würfen der Jahre 1999 und 2000 gebeten. Diesen Besitzern wurde dann ein entsprechender Tierbesitzer-Fragebogen (Abbildung 14, Anhang) zugesandt.

Es kamen Rückmeldungen über 63 Zuchttiere und 40 Junghunde der Jahre 1999 und 2000, die in den Vereinen PJRTCD, KFT und PJRTCG registriert waren (Tabelle 13). Die Fragebögen, die bis ca. Juni 2001 zurückgesandt wurden, erfassten Junghunde, die älter als 6 Monate waren.

**Tabelle 13: Anzahl der mittels Fragebögen ermittelten Zuchttiere und Nachkommen der Jahre 1999 und 2000 der Vereine PJRTCD, KFT und PJRTCG**

Zuchtverein	Anzahl der Zuchttiere	Anzahl der Nachkommen (älter als 6 Monate)
PJRTCD	10	9
KFT	51	24
PJRTCG	2	7
Gesamt	63	40

---

07. Oktober 2001



### **3.3.3 Verteilung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und KFT**

Anhand der Zuchtbuchdaten von 1979 bis einschließlich 1999 des PJRTCD und des KFT wurde die Verteilung der an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden und ihren Vorfahren aus Pedigree 1 (Abbildung 5) zu verwandten Hunden in der Rassezuchtpopulation untersucht.

Das Verhältnis von an Hereditärer Ataxie erkrankten Tieren zu geborenen Welpen des gleichen Zeitraums sollte einen Überblick über die Häufigkeit der bekannt gewordenen Fälle von an Hereditärer Ataxie im PJRTCD und im KFT geben. Um das Auftreten von möglichen, bisher unbekanntem Fällen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern beurteilen zu können, wurde die Gesamtzahl der im PJRTCD und KFT gemeldeten Nachkommen der Elterntiere aus Pedigree 1 (Abbildung 5, gekennzeichnet mit Elterntiernummern) ermittelt. Um den Zuchteinsatz aller in Pedigree 1 aufgeführten Hunde und damit zusätzliche Verbreitungsmöglichkeiten der Hereditären Ataxie zu begutachten, wurde die Anzahl ihrer Nachkommen über die einzelnen Generationen erhoben.

Die Verteilung der Ahnen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden aus den Pedigrees 2 (Abbildung 6) und 3 (Abbildung 7) konnte aufgrund von ungenügenden Vorfahreninformationen nicht beurteilt werden.

### **3.4 Statistische Methoden**

Die Auswertungen der Daten erfolgten auf der Workstation SUN ULTRA Enterprise 450 mit 1 GB RAM am Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

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

#### **3.4.1 Analyse von systematischen Einflussfaktoren**

Um die Bedeutung von systematischen Einflüssen auf das Auftreten der Hereditären Ataxie zu quantifizieren, wurde eine Varianzanalyse mit Hilfe der Prozedur GENMOD (Generalized Model) von SAS, Version 8.2 (Statistical Analysis System) in einem logistischen Modellansatz durchgeführt. In die Auswertung wurden nur die Würfe aufgenommen, in denen mindestens ein Tier an Hereditärer Ataxie erkrankt war und der Gesundheitsstatus der Wurfgeschwister zumindest teilweise oder ganz bekannt war. Somit konnten 50 Tiere aus 14 Würfen, die wiederum aus 11 Nukleusfamilien stammten, mit bekanntem Gesundheitsstatus bezüglich der Hereditären Ataxie ausgewertet werden.

Es wurden folgende systematische Einflussfaktoren untersucht:

fixe Effekte:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Haarkleid (rauh / glatt / unbekannt)
- Fellfarbe (weiß-schwarz / weiß-braun / weiß-braun-schwarz / unbekannt)
- Widerristhöhe (hochläufiger Parson-Typ / niederläufiger Jack Russell-Typ)

lineare Kovariable:

- Anzahl der Welpen in den ermittelten Würfen (2 / 3 / 4 / 5 / 6 / 8)
- Inzuchtkoeffizient (F)

Das verallgemeinerte lineare Modell mit der Link-Funktion für ein logistisches Modell ist nachfolgend angeführt. Mit Hilfe der verallgemeinerten linearen Hypothese wurde die Signifikanz der systematischen Effekte überprüft.

Modell der Varianzanalyse:

$$Y_{ijklmno} = \mu + \text{SEX}_i + \text{HKLEID}_j + \text{FFARBE}_k + \text{WHOEHE}_l + b_1 \text{WGROESSE}_n + b_2 F_o + e_{ijklmno}$$

$Y_{ijklmno} =$	Gesundheitsstatus bezüglich der Hereditären Ataxie des untersuchten Tieres (0 = nicht betroffen, 1 = betroffen)
$\mu =$	Modellkonstante
$\text{SEX}_i =$	fixer Effekt des Geschlechts mit $i$ : 1 - 2 (1 = männlich, 2 = weiblich)
$\text{HKLEID}_j =$	fixer Effekt des Haarkleides mit $j$ : 1 – 3 (1 = glatt, 2 = rauh, 3 = unbekannt)
$\text{FFARBE}_k =$	fixer Effekt der Fellfarbe mit $k$ : 1 – 4 (1 = weiß-schwarz, 2 = weiß-braun, 3 = weiß-braun-schwarz, 4 = unbekannt)
$\text{WHOEHE}_l =$	fixer Effekt der Widerristhöhe mit $l$ : 1 – 2 (1 = hochläufiger Typ, 2 = niederläufiger Typ)
$b_1, b_2 =$	linearer Regressionskoeffizient
$\text{WGROESSE}_n =$	Wurfgröße
$F_o =$	Inzuchtkoeffizient
$e_{ijklmno} =$	Resteffekte

### 3.4.2 Segregationsanalysen

Der Vererbungsmodus der Hereditären Ataxie wurde als dichotomes<sup>9</sup> Merkmal in regressiven Logit-Modellen analysiert (nicht befallen = 0, befallen = 1). Dafür wurden komplexe Segregationsanalysen mit dem Programm REGD (Segregation Analysis of a Discrete Trait under a Regressive Logistic Model) des Programmpakets S.A.G.E., Version 3.0 (Statistical Analysis for Genetic Epidemiology, 1997) durchgeführt.

Die Analysen wurden unter der Annahme von zufällig erhobenen Pedigrees durchgeführt. Zusätzlich wurde untersucht, ob die Zusammenstellung der Pedigrees einen Einfluss hatte. Es wurde berücksichtigt, dass die Pedigrees nur erhoben wurden, weil an Hereditärer Ataxie erkrankte Hunde in den Würfen vorhanden waren. Daher wurde in einem weiteren Rechenansatz die Likelihoodfunktion auf den Phänotyp der Probanden konditioniert, wobei pro Nukleusfamilie jeweils ein betroffenes Tier als Proband verwendet wurde (Abbildung 5 bis Abbildung 7). Damit konnte die unvollständige Sammlung des Familienmaterials berücksichtigt werden. Die Ermittlung der Familien erfolgte anhand eines Merkmalsträgers, unabhängig davon, wie viele Merkmalsträger auftraten. Diese Korrektur berücksichtigte nicht, wenn Merkmalsträger wegen ihrer Verwandtschaft zu Probanden in die Studie aufgenommen wurden.

Mit Hilfe von regressiven Logit-Modellen wurden folgende Modelle, die das Auftreten der Hereditären Ataxie erklären können, getestet:

- Keine genetischen Effekte, nur zufallsbedingte Umweltstreuung
- Ein-Locus-Modell mit zwei Allelen und
  - rezessiver Genwirkung
  - dominanter Genwirkung
  - willkürlicher Genwirkung
- Polygenes Modell

---

<sup>9</sup> zweiwertig

- Gemischtes Modell mit Hauptgenwirkung und polygener Komponente
  - rezessiver Hauptgeneffekt
  - dominanter Hauptgeneffekt
  - willkürlicher Hauptgeneffekt

*Die getesteten Nullhypothesen sind nachfolgend näher erläutert:*

Modell 1:

H<sub>0</sub>: keine genetischen Effekte, nur zufallsbedingte Umweltstreuung (μ-Modell)

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Genotypfrequenzen:

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

- Keine Eltern-Nachkommen-Transmission, komplett homogen:

$$\tau_{AA} = \tau_{AB} = \tau_{BB} = q_A$$

- 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:

H<sub>0</sub>: Mendel'sche Vererbung; Ein-Locus-Modelle

2.1 dominanter Effekt

2.2 rezessiver Effekt

2.3 willkürlicher Effekt

Restriktionen:

- Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:

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

- Vererbung nach Mendel mit den Transmissionswahrscheinlichkeiten für einen autosomalen Erbgang:  $\tau_{AA} = 1$ ,  $\tau_{AB} = 0,5$ ,  $\tau_{BB} = 0$

2.1 dominanter Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

2.2 rezessiver Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

2.3 willkürlicher Hauptgeneffekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

- 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:

$H_0$ : polygenes Modell

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Genotypfrequenzen:

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

- Keine Eltern-Nachkommen-Transmission, komplett homogen:

$\tau_{AA} = \tau_{AB} = \tau_{BB} = q_A$

- Kein Hauptgen -, Geschlechts - oder Klasseneffekt:

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

- Elterneffekte:

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

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

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

- Getrennter Effekt für Vater und Mutter, Effekt für den Paarungspartner:

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

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

#### Modell 4:

H<sub>0</sub>: Gemischtes Modell mit Hauptgen und polygener Komponente

- dominanter Effekt des Hauptgens
- rezessiver Effekt des Hauptgens
- ohne Restriktionen für das Hauptgen

Restriktionen:

- Hardy-Weinberg-Gleichgewicht:

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

- Vererbung nach Mendel mit den Transmissionswahrscheinlichkeiten für einen autosomalen Erbgang:  $\tau_{AA} = 1$ ,  $\tau_{AB} = 0,5$ ,  $\tau_{BB} = 0$

4.1 Dominanter Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

4.2 Rezessiver Effekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

4.3 Willkürlicher Hauptgeneffekt, aber kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

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

Elterneffekte:

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

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

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

- Getrennter Effekt für Vater und Mutter, Effekt für den Paarungspartner:

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

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

*Die beschriebenen Nullhypothesen wurden gegen das allgemeine Modell getestet:*

Modell 5: Allgemeines Modell

Restriktionen:

- Kein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, zufällige Genotypfrequenzen:

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

- Willkürliche Transmissionswahrscheinlichkeiten:

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

- Willkürlicher Hauptgeneffekt, kein Geschlechts- oder Klasseneffekt:

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

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

- Willkürlicher Effekt für Vater und Mutter, willkürlicher Effekt für die nicht erkrankten

$$\text{Klassen (FAM = 7): } -\delta_S(1) = -\delta_M(1) = -\delta_F(1) = 0;$$

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



### **3.4.2.1      Verwendete Datensätze für die Segregationsanalysen**

Die Analyse des Erbganges der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier erfolgte anhand der 3 ermittelten Pedigrees (Abbildung 5 bis Abbildung 7).

- In den Segregationsanalysen SEG1 wurden die Daten der 3 vollständigen Pedigrees verwendet, ohne Berücksichtigung der Art der Ermittlung der Familien.
- Um den Einfluss der nicht betroffenen Vorfahren auf die Ergebnisse abzuschätzen, wurden die Segregationsanalysen SEG2 nur unter Verwendung der 11 Nukleusfamilien mit an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden durchgeführt.
- Durch die Konditionierung der Vorfahren und Wurfgeschwister auf den Phänotyp der Probanden, wurde in den Segregationsanalysen SEG3 die nicht zufällige Auswahl der Probanden berücksichtigt (Ascertainment).

### **3.4.2.2      Datensätze der Hereditären Ataxie der Foxterrier**

Da die Vermutung eines monogenen autosomal rezessiven Erbganges beim Jack Russell Terrier auf Untersuchungen an Foxterriern (BJÖRCK et al. 1957, 1962) zurückzuführen sind, erfolgte eine nochmalige Analyse der damals verwendeten Datensätze mit regressiven Logit-Modellen. Der Vererbungsmodus der Hereditären Ataxie wurde als dichotomes Merkmal analysiert (nicht befallen = 0, befallen = 1).

- In den Segregationsanalysen SEG4 wurden die Daten von 25 Nukleusfamilien aus Untersuchungen von 1957 und 1962 (BJÖRK et al.) verwendet. BJÖRK et al. untersuchten 25 an Hereditärer Ataxie erkrankte Glatthaar Foxterrier aus 23 Nukleusfamilien mit insgesamt 91 Welpen (1957). Da keine weiteren Informationen über Vorfahren vorlagen, wurde von Nukleusfamilien mit nicht erkrankten Elterntieren ausgegangen. Zu dem Datensatz wurden 2 weitere Nukleusfamilien aus Anpaarungsversuchen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Glatthaar Foxterriern hinzugefügt (Abbildung 3 und Abbildung 4, Literatur) (BJÖRCK et al. 1962).

## **4 ERGEBNISSE**

### **4.1 Klinische und histopathologische Befunde**

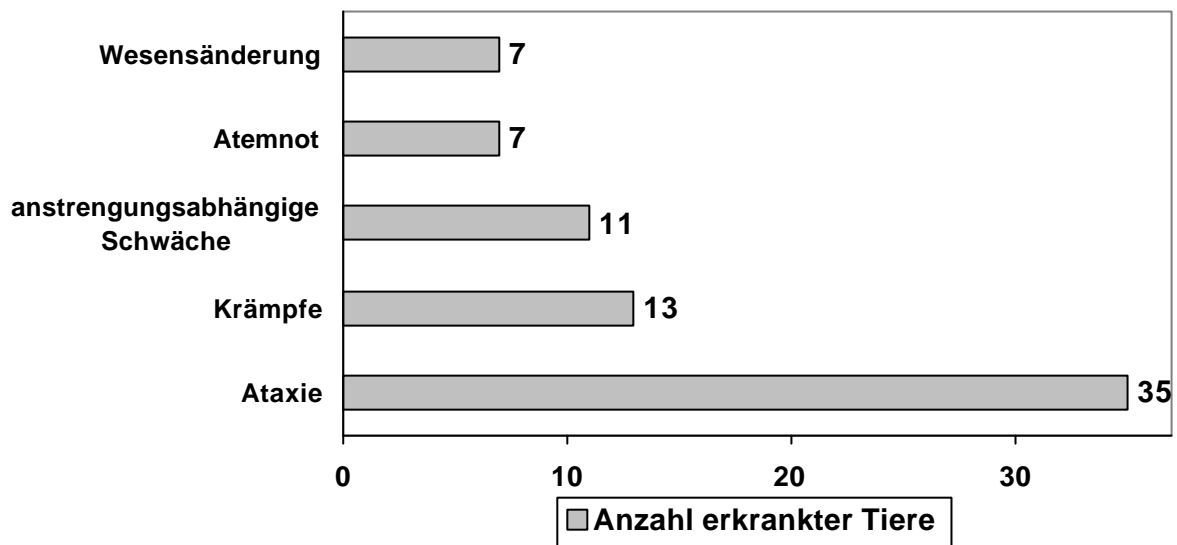
#### **4.1.1 Anamnese**

Alle 35 erkrankten Hunde zeigten erste Symptome in Form eines ataktischen Gangbildes in einem Alter von 2 bis 9 Monaten, wobei die Symptome durchschnittlich in einem Alter von 4,4 Monaten auftraten (Abbildung 8). Ein vermehrtes Zittern des gesamten Körpers bzw. fokal im Kopf- oder Gliedmaßenbereich fiel häufig schon zu Beginn der Erkrankung auf. Oft wurde berichtet, dass die Hunde keine Treppen mehr steigen konnten. In 2 Fällen traten die ersten Symptome laut Besitzer nach einer durchgeführten Operation auf. Zusätzliche Symptome, wie Krampfanfälle vom Grand Mal-Typ begannen bei 13 Hunden in einem Alter von 4 bis 18 Monaten (Mittelwert: 8,9 Monate) und Atemnot bei 7 Hunden in einem Alter von 6 bis 11 Monaten (Mittelwert: 8,5 Monate). In 11 Fällen berichteten die Besitzer von einer anstrengungsabhängigen Schwäche und in 7 Fällen von einer Wesensänderung. Diese äußerte sich in vermehrter Ängstlichkeit und Anhänglichkeit oder in Apathie und Zurückgezogenheit, in einem Fall wurde der Hund aggressiver.

Die Krankheit hatte sowohl in der Ausprägung der Symptome als auch in der zeitlichen Abfolge der beobachteten klinischen Erscheinungen einen individuellen Verlauf. Zu Beginn der Erkrankung war eine rasche progressive Verschlechterung des klinischen Bildes erkennbar. In den meisten Fällen stagnierten die Symptome nach einigen Wochen oder Monaten bzw. es kam nur mehr zu einer leichten Verschlechterung. In dieser Phase traten bei einigen Tieren Krampfanfälle vom Grand Mal-Typ und Atemnot auf. Die Verschlechterung der klinischen Symptomatik war oft schubartig. Laut Besitzerbeschreibungen wurden diese Schübe in einem Fall durch die Läufigkeit und in zwei Fällen durch einen Wetterumschwung ausgelöst.

Wärme bewirkte in zwei Fällen eine Verbesserung und in einem Fall eine Verschlimmerung der Symptome.

Die vom Besitzer berichteten Symptome der einzelnen erkrankten Tiere sind in Abbildung 8 zusammengefasst. Eine Auflistung der Symptome der einzelnen erkrankten Tiere zeigt die Tabelle 27 (Anhang).



**Abbildung 8: Häufigkeiten der vorberichtlich erhobenen Symptome**

Ein Fortschreiten der klinischen Symptomatik bis zur Euthanasie wurde in 34 der 35 Fälle beobachtet. Die erkrankten Hunde wurden gewöhnlich aufgrund der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der infausten Prognose euthanasiert. Tiere, die noch beim Züchter waren, wurden meist früher euthanasiert als solche, die schon einen neuen Besitzer gefunden hatten. Ein Tier verstarb aufgrund von Atemnot. Von den 35 erkrankten Tieren wurden bis zum Studienende 24 Hunde in einem Alter von 4 bis 42 Monaten (Mittelwert: 16,0 Monate) euthanasiert (Tabelle 27).

Eine Hündin (Tiernummer 35) bildete eine Ausnahme und hatte einen milden klinischen Verlauf. Sie musste nur sehr wenig laufen und hatte eine sehr gute

Betreuung. Der Besitzer akzeptierte die vorhandene Ataxie. Die klinische Symptomatik stagnierte in einem Alter von etwa 5 Jahren. Es traten weder Krampfanfälle noch Atemnot auf. In einem Alter von 13 Jahren erkrankte sie an Diabetes mellitus. Die Hündin wurde aufgrund von Herz-Kreislaufversagen in einem Alter von 15 Jahren euthanasiert.

### **4.1.2 Klinische Befunde**

Die Allgemeinuntersuchung war ohne besonderen Befund. In der neurologischen Untersuchung fiel eine generalisierte Ataxie mit deutlicher Spastizität auf. In unterschiedlichem Ausmaß trat auch eine generalisierte statische Ataxie<sup>10</sup> auf. Die Tiere standen vor allem in der Hinterhand sehr breitbeinig. Besonders beim Überschreiten von Hindernissen oder Treppen wurden die Gliedmaßen übertrieben angehoben (Hypermetrie). Diese Symptomatik wurde ununterbrochen gezeigt. Je länger die Krankheitssymptome andauerten, desto spastischer wurde der Gang, und desto häufiger wurde eine Hyperflexion der Phalangen beim Auffüßen (Zehenschleifen) mit daraus resultierenden Schürfwunden festgestellt. Alle Haltungs- und Stellreaktionen waren deutlich verzögert bzw. wurden zusätzlich hypermetrisch durchgeführt. Die spinalen Reflexe waren teilweise gesteigert. Die Untersuchung der Funktion der Gehirnnerven zeigte keine abweichenden Befunde. Der Drohreflex war bei einem Tier abgeschwächt. Sechs der erkrankten Jack Russell Terrier zeigten feine fibrilläre Muskelzuckungen im Kopfbereich und / oder an den Gliedmaßen. Aufgrund der neurologischen Untersuchung konnte die Lokalisation der Läsion im oberen Halsbereich (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) angenommen werden. Die Art der Gangstörung ließ aufgrund der deutlichen Hypermetrie eine Mitbeteiligung der spinocerebellären Bahnen vermuten.

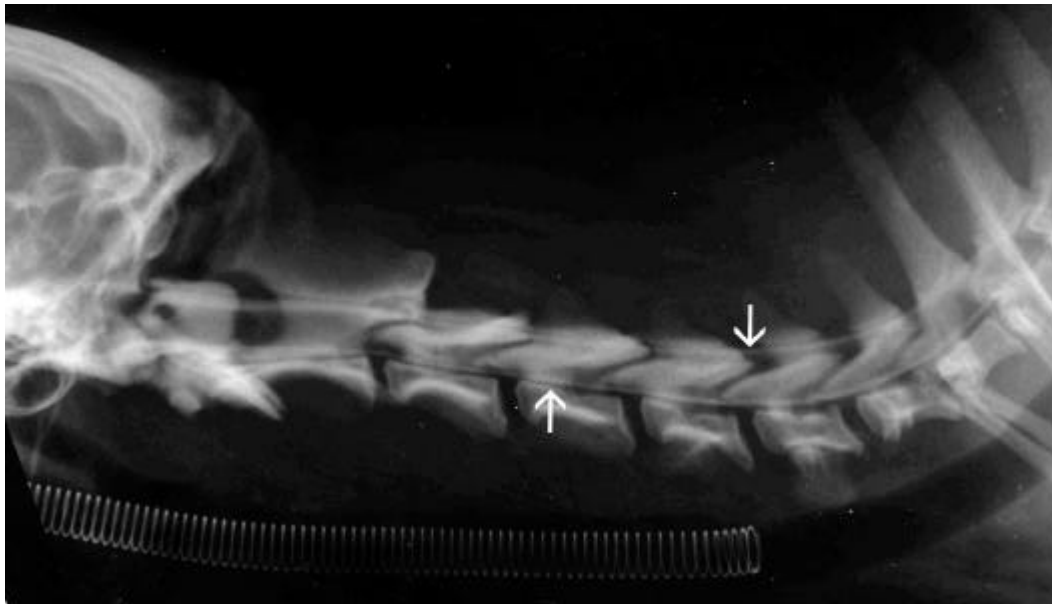
Die weiterführenden Untersuchungen, wie die Blutuntersuchung ergab keine abweichenden Befunde. Der entnommene Liquor cerebrospinalis war klar, zell- und

---

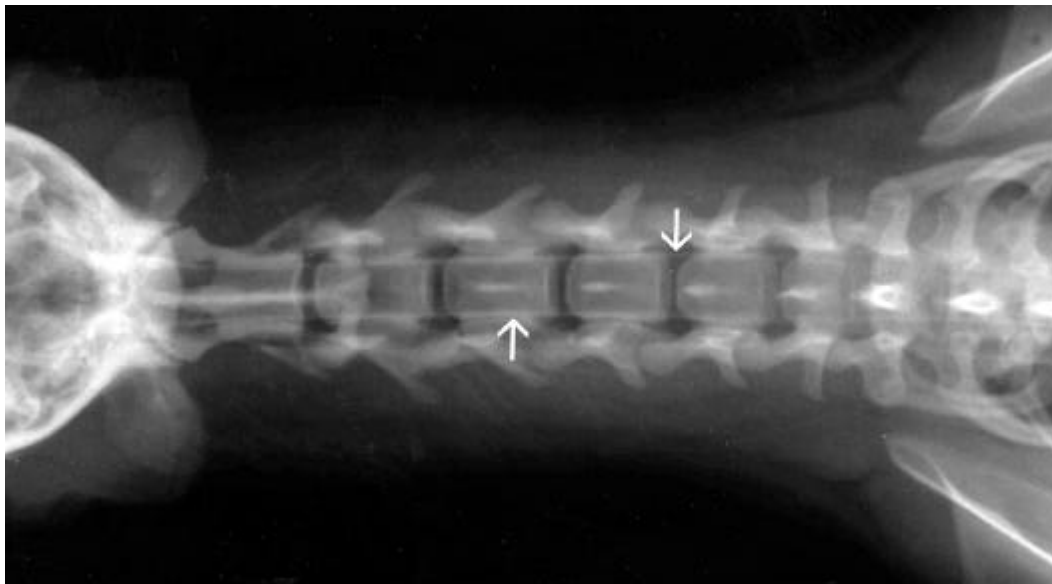
<sup>10</sup> Störung der Gleichgewichtsregulation und Muskelkoordination im Stand.

eiweißarm (Eiweiß < 25 mg/dl, Zellzahl < 3 Zellen/ $\mu$ l) und gab keinen Hinweis auf entzündliche Veränderungen. Die Nativaufnahmen der Wirbelsäule zeigten keine Veränderungen. Mit Hilfe der Myelographie konnte eine kompressive Läsion des Rückenmarks im Bereich der Halswirbelsäule ausgeschlossen werden (Abbildung 9 und Abbildung 10). In der computertomographischen Darstellung (Thekographie) wurde eine physiologische Größe des Kleinhirns ohne pathologische Veränderungen festgestellt (Abbildung 11).

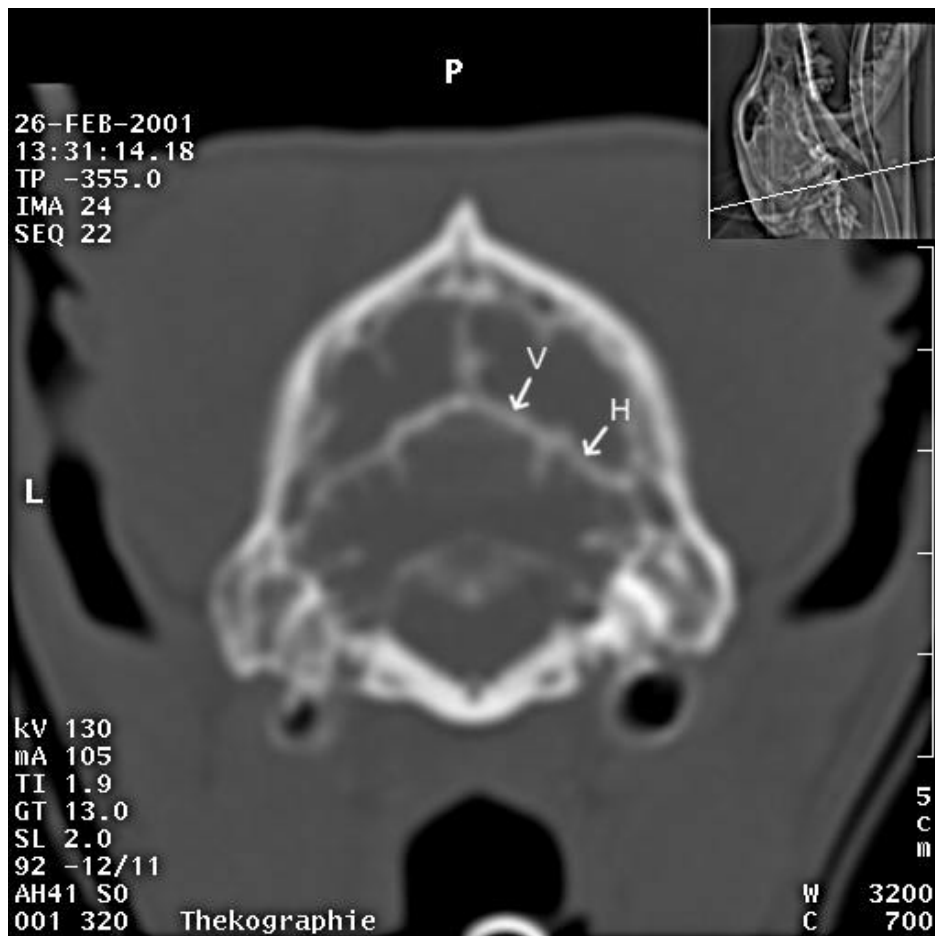
Aufgrund der Resultate des neurologischen Untersuchungsgangs und des Ausschlusses anderer möglicher Krankheiten mit den weiterführenden Untersuchungen wurde die „Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier“ als klinische Verdachtsdiagnose gestellt.



**Abbildung 9:** Myelographie eines männlichen, 12 Monate alten an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriers (Tier 29, Tabelle 26, Anhang): latero-laterale Aufnahme der Halswirbelsäule nach Kontrastmittelapplikation. Das Kontrastmittel (-) lässt keine Kompression im Wirbelkanal erkennen.



**Abbildung 10:** Myelographie eines männlichen, 12 Monate alten an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriers (Tier 29, Tabelle 26, Anhang): ventro-dorsale Aufnahme der Halswirbelsäule nach Kontrastmittelapplikation. Das Kontrastmittel (-) lässt keine Kompression im Wirbelkanal erkennen.



**Abbildung 11:** Computertomographische Darstellung des Kleinhirns nach Kontrastmittelapplikation in die Cisterna magna (Thekographie) eines männlichen, 12 Monate alten an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriers (Tier 13, Tabelle 26, Anhang). Transversale Schnittebene auf Höhe des Kleinhirns: Das Kontrastmittel (-) macht die physiologische Größe des Kleinhirns (V = Vermis, H = Hemisphäre) sichtbar.

### 4.1.3 Histopathologische Befunde

An 9 euthanasierten Jack Russell Terriern wurde die klinische Verdachtsdiagnose histopathologisch bestätigt. Makroskopisch waren Gehirn und Rückenmark ohne besonderen Befund. Histopathologische Veränderungen befanden sich im gesamten zentralen Nervensystem. Charakteristisch war eine bilateral symmetrische Axonopathie und Myelopathie, die vor allem die Dorsalstränge und Teile des ventralen und ventromedialen Funiculus betrafen. Neben einer leichten Astrogliose wurden vor allem Axonschwellung und Myelinverlust gefunden. Die spino-cerebellären Bahnen waren von diesen Veränderungen besonders stark im Halsmark betroffen. Hier wurde in einem Fall auch im Cornu ventrale eine geringgradige Nervenzelldegeneration diagnostiziert. Diese Veränderungen traten auch in anderen Anteilen des Gehirns auf. Die stärksten Veränderungen wurden in Mittelhirn und Medulla oblongata und hier vor allem in Pons- und Trapezbahnen, aber auch in den Oliven, im Lemniscus lateralis und im Nucleus cochlearis diagnostiziert. Vereinzelt wurden ähnliche Veränderungen in den peripheren Nerven gefunden. In einem Fall zeigten die Spinalganglien des Lumbalmarks eine Tigrolyse<sup>11</sup> mit Degeneration eines Ramus ventralis. Teilweise wurde auch eine Myelinscheidendegeneration im Bereich der Cauda equina diagnostiziert.

Die an einem mit 18 Monaten euthanasierten Rüden (Tier 13, Tabelle 26, Anhang) und an einer mit 13 Monaten euthanasierten Hündin (Tier 28, Tabelle 26, Anhang) durchgeführte Untersuchung auf Eisenakkumulation in den Mitochondrien ergab in repräsentativen Gewebeproben des zentralen Nervensystems einen negativen und in Niere und Dünndarm einen geringgradig positiven Befund.

---

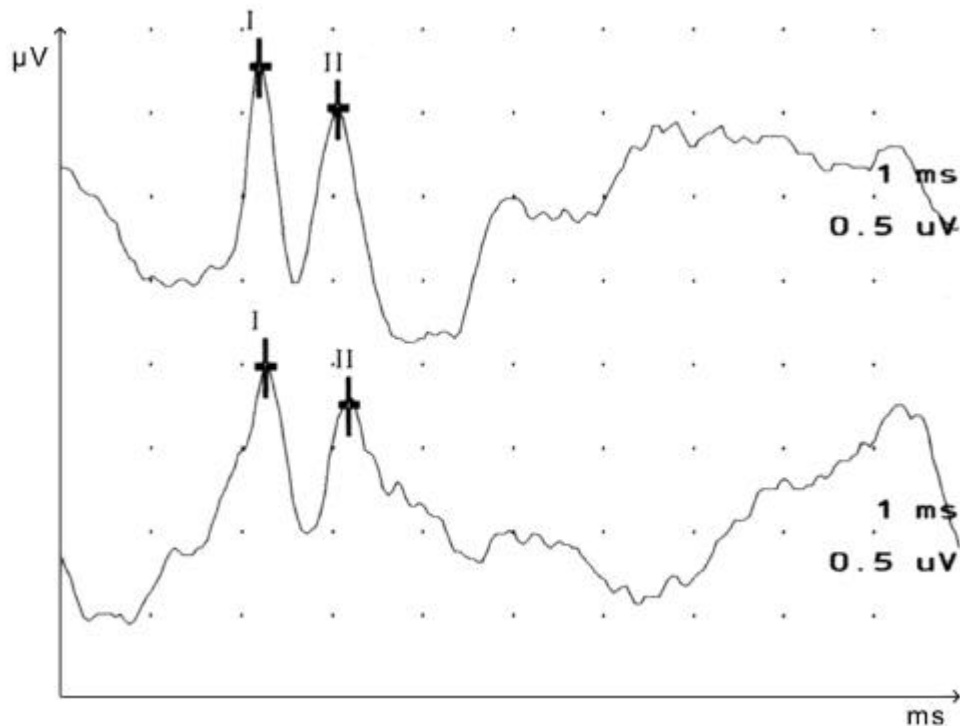
<sup>11</sup> Rückbildung oder vollständige Auflösung der Nissl' Schollen (endoplasmatisches Retikulum) in den Ganglienzellen als Ausdruck degenerativer Veränderungen des Neurons



#### 4.1.4 Akustisch Evozierte Potentiale

Untersucht wurden 8 erkrankte Jack Russell Terrier in einem Alter von 12 bis 21 Monaten. Nur in einem Fall (Tier 9, Tabelle 14) wurde von Besitzern von einer vermuteten Schwerhörigkeit berichtet. Die Ableitung der rechten Hörbahn dieses Hundes zeigte eine flache isoelektrische Linie, wie sie bei peripher bedingter Taubheit auftritt. Da infolgedessen von einer peripheren Störung ausgegangen werden konnte, wurde das Ergebnis des rechten Ohres dieses Hundes bei der Beurteilung der Veränderungen der Hörbahn nicht berücksichtigt. Die anderen 7 Jack Russell Terrier boten keine klinischen Hinweise auf Schwerhörigkeit oder Hörverlust. Diese 7 Tiere hatten eine deutlich ausgebildete und eindeutig erkennbare Ausbildung der Wellen I und II. Bei 4 Tieren fielen Veränderungen der Wellen III bis V auf, weitere Wellen (VI bis VII) konnten nicht ausgewertet werden. Der deutlichste Befund wurde bei 3 Jack Russell Terriern (Tier 10, 12 und 15, Tabelle 14) registriert: es konnten nur die Wellen I und II abgeleitet werden, weitere Wellen traten nicht auf, bzw. waren nicht eindeutig identifizierbar (Abbildung 12). Bei einem 4. Jack Russell Terrier (Tier 33) konnten Wellen I bis III abgeleitet werden, Wellen IV und V fehlten. Die AEP der verbleibenden vier Hunde (Tier 13, 29, 34 und linke Hörbahn von Tier 9) zeigten eine reguläre Ausbildung der Wellen I bis V.

Da nur bei 2 (Tiernummer 10 und 13, Tabelle 26) und nicht bei allen 8 Jack Russell Terriern auch eine Sektion möglich war, konnte eine Korrelation zwischen histopathologischen Veränderungen und Ausprägung der AEP nicht festgestellt werden.



Vertikale Einteilung = 0,5 Mikrovolt; horizontale Einteilung = 1 Millisekunde.

**Abbildung 12: Ableitung der Akustisch Evozierten Potentiale eines 12 Monate alten, an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriers (Tier 12, Tabelle 14), 500 Klick-Laute bei 90 dB nHL; Wellen I und II sind deutlich ausgebildet, Wellen III bis V nicht identifizierbar.**

Sofern Wellen abgeleitet werden konnten, wurden die entsprechenden Latenzen gemessen und in Tabelle 14 für die rechte und linke Hörbahn getrennt dargestellt. Als Grundlage für den Vergleich der AEP der 8 erkrankten Tiere, dienten Untersuchungen einer Referenzgruppe von 30 Jack Russell Terriern, die nachweislich nicht an der Hereditären Ataxie erkrankt waren. Diese Hunde wiesen in den Ableitungen der AEP die Ausbildung aller 5 Wellen auf. Die entsprechenden Werte für die Latenzen dieser 30 Jack Russell Terrier sind in Tabelle 28 im Anhang einzeln dargestellt. Sie stimmten mit den angegebenen Werten in der Literatur überein (SIMS u. MOORE 1984; SHIU et al. 1997). Die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen der ermittelten Latenzen der Referenzgruppe ermöglichte einen Vergleich mit den Latenzen der an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunde (Tabelle 14).

**Tabelle 14: Latenzen der Akustisch Evozierten Potentiale der 8 an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier im Vergleich zu Ergebnissen der Referenzgruppe**

Tier	Alter (Monate)	I (Lat ms) li / re	III (Lat ms) li / re	V (Lat ms) li / re	I – III (IPI Lat ms) li / re	III – V (IPI Lat ms) li / re	I – V (IPI Lat ms) li / re
9 (n)	21	2,04 / -	4,00 / -	4,72 / -	1,96 / -	0,72 / -	2,68 / -
10 (w)	13	2,16 / 2,18	-	-	-	-	-
12 (n)	16	2,18 / 2,24	-	-	-	-	-
13 (n)	18	2,10 / 2,12	3,62 / 3,62	4,90 / 4,96	1,52 / 1,50	1,28 / 1,34	2,80 / 2,84
15 (w)	18	1,98 / 1,98	-	-	-	-	-
29 (n)	12	2,16 / 2,22	4,00 / 4,26	5,32 / 5,40	1,84 / 2,04	1,32 / 1,14	3,16 / 3,18
33 (w)	13	2,16 / 2,18	3,72 / 3,70	-	1,56 / 1,52	-	-
34 (n)	13	2,10 / 2,24	3,54 / 3,76	4,66 / 4,84	1,44 / 1,52	1,12 / 1,08	2,56 / 2,60
Mittelwert der vorhandenen Wellen		2,11 / 2,17	3,78 / 3,84	4,90 / 5,07	1,66 / 1,65	1,11 / 1,19	2,80 / 2,87
S		0,07 / 0,09	0,21 / 0,29	0,30 / 0,29	0,22 / 0,26	0,27 / 0,14	0,26 / 0,29
<b>Referenzgruppe = 30 Jack Russell Terrier</b>							
Mittelwert		2,02 / 2,04	3,43 / 3,43	4,55 / 4,60	1,41 / 1,40	1,13 / 1,17	2,54 / 2,56
S		0,10 / 0,09	0,25 / 0,27	0,38 / 0,41	0,20 / 0,23	0,21 / 0,23	0,31 / 0,34

- I, III, V = abgeleitete Welle I, III, V
- IPI = Interpeak Interval (Zeitdifferenz zwischen 2 Wellen)
- Lat ms = Latenz gemessen in Millisekunden (Zeitdifferenz zwischen Geräusch und Welle)
- n = Messung erfolgte im narkotisierten Zustand
- w = Messung erfolgte im Wachzustand
- S = Standardabweichung
- li / re = Messung der linken bzw. rechten Hörbahn
- = keine Darstellung der entsprechenden Welle

Alle ermittelten Latenzen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern lagen innerhalb der Maximalwerte der Referenzgruppe (Tabelle 28, Anhang). Ein Vergleich der Mittelwerte zeigte für die 8 an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier für fast alle abgeleiteten Wellen längere Latenzen, die nicht mehr mit

der Standardabweichung der Referenzgruppe erklärt werden konnte bzw. im oberen Grenzwert lagen. Sofern das Interpeak Interval gebildet werden konnte, ergab ein Vergleich der Mittelwerte eine geringfügige Verzögerung nur für die Weiterleitung zwischen Welle I – III.

## **4.2 Verbreitung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier**

### **4.2.1 Auswertung der Fragebögen**

Es wurden 278 Fragebögen von Besitzern und Züchtern von Jack Russell Terriern zurückgeschickt. Sie gaben Auskunft über 175 Jack Russell Terrier-Patienten der Tierärztlichen Hochschule Hannover. Die meisten Hunde besaßen kein bekanntes Pedigree. Sofern die Vorfahren bekannt waren, konnten diese Hunde nicht in eines der ermittelten Pedigrees eingebunden werden. Zusätzlich wurde das Gangbild von 63 Zuchttieren und 40 ihrer Nachkommen aus den Jahren 1999 und 2000 erfragt. Auch diese Jack Russell Terrier konnten nicht mit den ermittelten Pedigrees verknüpft werden.

Keiner der in den Fragebögen ausgewerteten Jack Russell Terrier zeigte Symptome, wie sie für die Hereditäre Ataxie beschrieben werden.

#### **4.2.2 Verteilung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und KFT**

Es wurde die Verteilung der an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunde und ihre Vorfahren aus Pedigree 1 (Abbildung 5) zu verwandten Hunden in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und des KFT ermittelt. Die Verteilung der Ahnen von erkrankten Hunden aus den Pedigrees 2 (Abbildung 6) und 3 (Abbildung 7) konnte aufgrund von ungenügenden Vorfahreninformationen nicht beurteilt werden.

Die Untersuchung der Geburtsjahre für die an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier des 1. Pedigrees zeigte ein Auftreten von 8 erkrankten Tieren für das Jahr 1999 und 4 erkrankten Hunde für 1995. 1997 wurden 3 und 1998 1 erkrankter Jack Russell Terrier geboren (Tabelle 15). 1996 waren keine Fälle von erkrankten Hunden bekannt. Die 2 jüngsten erkrankten Tiere aus Pedigree 1 stammten aus dem Jahr 2000. Die Anzahl der geborenen Welpen, die in den Zuchtbuchdaten des PJRTCD und des KFT gemeldet waren, wiesen für 1997 bis 1999 jeweils eine Anzahl von 900 bis 1000 Welpen pro Jahr auf. Die Anzahl war für das Jahr 1995 und 1996 mit 500 bis 600 Welpen um etwa ein Drittel geringer.

Von den gemeldeten Welpen der Geburtsjahre 1995 bis 1997 hatten etwa 60 bis 70 Tiere selbst gemeldete Nachkommen. Bis einschließlich 1999 wurden Nachkommen von 18 Hunden aus dem Geburtsjahr 1998 registriert. Diese 221 Tiere mit eigener Nachzucht konnten als nicht erkrankt eingestuft werden, da an Hereditärer Ataxie erkrankte Tiere nicht ohne Hilfestellung einen Deckakt ausführen können. Zusätzlich lagen Informationen über den Gesundheitszustand von insgesamt 33 Welpen aus Würfen mit an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern vor. Da der Gesundheitszustand der verbleibenden 3847 Welpen der Jahre 1995 bis 1999 ohne registrierte Nachzucht unbekannt blieb, konnte die Auftrittshäufigkeit der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier nicht beurteilt werden.

**Tabelle 15: Anzahl an Hereditärer Ataxie erkrankter Hunde pro Jahr im Vergleich zur Anzahl geborener Welpen pro Jahr der entsprechenden Vereine (1995 bis 2000)**

Pedigree nummer	Geburts-jahr	Würfe mit erkrankten Hunden		registrierte Welpen (PJRTCD, KFT)	
		Gesamtzahl Welpen*	Anzahl erkrankter Tiere	ohne registrierte Nachzucht	mit registrierter Nachzucht
1	1995	9	4	448	78
	1996	0	0	548	62
	1997	4	3	906	63
	1998	2	1	978	18
	1999	14	8	967	k. A.
	2000	4	2	k. A.	k. A.
	<i>Gesamtzahl</i>		33	18	3847
2	1999	8	5	k. A.	k. A.
3	1995	3	1	k. A.	k. A.
	1996	2	1	k. A.	k. A.
	1997	4	2	k. A.	k. A.

\* Tiere mit bekanntem Gesundheitszustand; k. A.: keine Angabe in den vorliegenden Zuchtbuchdaten für dieses Jahr bzw. diese Pedigrees; PJRTCD: Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.; KFT: Klub für Terrier e.V.

Es wurde anhand der Zuchtbuchdaten des PJRTCD und des KFT für das Pedigree 1 (Abbildung 5) untersucht, wie viele Nachkommen der Elterntiere von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden in diesen Vereinen gemeldet waren (Tabelle 16). Da der Verbleib der Elterntiere nicht immer ermittelt werden konnte, muss von einer höheren Anzahl an Nachkommen ausgegangen werden. Zum Beispiel wurden einige Zuchtrüden in ausländische Vereine verkauft, ohne dass Auskunft über eine mögliche Nachzucht erhalten werden konnte.

Die an Hereditärer Ataxie erkrankten Tiere stammten von 6 Vätern und 8 Müttern ab. Die 6 Väter wiesen mit 270 registrierten Nachkommen aus 71 Würfen eine deutlich höhere Fortpflanzungsrate auf als die 8 Mütter mit insgesamt 62 registrierten Nachkommen aus 13 Würfen. 33 dieser Nachkommen hatten einen bekannten Gesundheitszustand und wurden in das Pedigree 1 eingebunden. Es handelte sich um 18 an Hereditärer Ataxie erkrankte Jack Russell Terrier und 15 nicht erkrankte

Wurfgeschwister. Die 71 Würfe der Rüden gingen auf Anpaarungen mit 57 Hündinnen zurück. Mit Ausnahme der 8 Hündinnen, die an Hereditärer Ataxie erkrankte Nachkommen besaßen, konnten keine weiteren Anpaarungspartnerinnen in das Pedigree 1 eingebunden werden. Von den 270 Nachkommen der Rüden hatten 10 Söhne und 12 Töchter wieder eigene Nachkommen. Der Rüde mit der Eltertnummer 1 (Abbildung 5) hatte mit einer Anzahl von 116 Tieren aus 29 Würfen die meisten Nachkommen, wobei nur von 12 Hunden (6 erkrankte Hunde / 6 nicht erkrankte Wurfgeschwister) der Gesundheitszustand bekannt war. Allein dieser Rüde hatte 3 Söhne und 9 Hündinnen, die selbst wieder Nachkommen hatten. Der Rüde mit der Eltertnummer 2 hatte mit insgesamt 92 Nachkommen aus 22 Würfen eine ähnlich hohe Verbreitung. Von den Nachkommen wiesen 3 Rüden und 2 Hündinnen eine eigene Nachzucht auf. Nur einer der Rüden (Elterntier 6) zeugte einen einzigen Wurf, in dem dann auch die Hereditäre Ataxie auftrat.

Im Gegensatz zu den Rüden hatten die Hündinnen meist nur ein oder zwei Würfe. Von den 62 registrierten Nachkommen der 8 Hündinnen hatten nur ein Rüde und eine Hündin selbst wieder Nachkommen. Die maximale Anzahl an Nachkommen wies die Hündin mit der Eltertnummer 7 mit 13 Tieren auf. Die Hündin mit der Eltertnummer 14 hatte mit 4 Tieren die wenigsten Nachkommen. Die an Hereditärer Ataxie erkrankten Tiere selbst und deren nicht erkrankten Wurfgeschwister wurden in keinem uns bekanntem Fall zur weiteren Zucht eingesetzt.

**Tabelle 16: Nachkommen der Elterntiere von an Hereditärer Ataxie erkrankten Tieren aus Pedigree 1 in der Rassezuchtpopulation des PJRTCD und KFT (Zuchtbuchdaten bis 1999)**

Eltern	Elterntier- nummer*	Würfe (PJRTCD, KFT)	Welpen (PJRTCD, KFT)	Welpen aus Würfen mit erkrankten Nachkommen** (erkrankt / gesund)	Nachkommen mit eigener Nachzucht (PJRTCD, KFT) (m / w)
Väter	1	29	116	6 / 6	3 / 9
	2	22	92	2 / 3	3 / 2
	3	9	35	5 / 4	1 / 0
	4	3	12	3 / 1	0 / 0
	5	7	10	1 / 0	3 / 1
	6	1	5	1 / 1	0 / 0
<i>Väter gesamt</i>		71	270	18 / 15	10 / 12
Mütter	7	2	13	3 / 5	0 / 0
	8	2	11	3 / 1	0 / 1
	9	2	10	3 / 2	0 / 0
	10	2	9	3 / 1	0 / 0
	11	1	5	2 / 3	0 / 0
	12	1	5	1 / 1	0 / 0
	13	2	5	1 / 0	1 / 0
	14	1	4	2 / 2	0 / 0
<i>Mütter gesamt</i>		13	62	18 / 15	1 / 1

\* kennzeichnet entsprechendes Elterntier in Pedigree 1 (Abbildung 5); \*\* Tiere mit bekanntem Gesundheitszustand; m: männlich; w: weiblich; PJRTCD: Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.; KFT: Klub für Terrier e.V.

Zusätzlich wurde über die Väter- und Müttergeneration hinaus untersucht, wie sich die weiteren in Pedigree 1 aufgeführten Vorfahren in der Population des PJRTCD und KFT verbreitet haben (Tabelle 17 und Tabelle 18).

Die im Pedigree 1 aufgeführten 24 Rüden, die in die Zucht gingen, sind Väter von insgesamt 898 Nachkommen aus 266 Würfen (Tabelle 17). Ein Vergleich der nachfolgenden Generationen zeigt, dass die Rüden die meisten Nachkommen in der 3. Generation bezüglich der ermittelten Würfe hatten. 15 Rüden waren Großväter von 4532 Nachkommen aus 1121 Würfen. In der 7. Generation konnten noch 71 Nachkommen aus 15 Würfen auf 3 Rüden zurückgeführt werden.



**Tabelle 17: Nachkommen der Rüden des 1. Pedigrees gemeldet in den Zuchtbuchdaten des PJRTCD und KFT**

Generation bezüglich der ermittelten Würfe	Anzahl Rüden aus Pedigree 1	Zuchtbuchdaten bis Ende 1999 (PJRTCD, KFT)	
		Nachkommen	Würfe
1.	24	898	266
2.	19	2789	729
3.	15	4532	1121
4.	11	3555	845
5.	8	1032	241
6.	4	367	85
7.	3	71	15

PJRTCD: Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.;  
KFT: Klub für Terrier e.V.

Im Pedigree 1 sind 34 Hündinnen enthalten, die in der Zucht eingesetzt wurden (Tabelle 18). Im Gegensatz zu den Rüden sind sie Mütter von nur 255 Nachkommen aus 88 Würfen. In den nachfolgenden Generationen zeigte sich die stärkste Verbreitung in der 4. Generation: 12 Hündinnen des 1. Pedigrees hatten insgesamt 3661 Nachkommen aus 893 Würfen. Gegenüber den Rüden konnten 8 Hunde aus 2 Würfen noch bis zur 9. Generation von einer Hündin abgeleitet werden.

Die Elterntiere und auch die weiteren Vorfahren von erkrankten Jack Russell Terriern wurden wesentlich häufiger in der Zucht eingesetzt als dies in Pedigree 1 dargestellt werden konnte. Solche Zuchteinsätze müssten zu einer Verbreitung der Hereditären Ataxie beitragen. Da keine Informationen über den Gesundheitszustand der nicht in Pedigree 1 aufgeführten Nachkommen vorlagen, muss vermutet werden, dass weitere unbekannte Fälle von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern vorhanden sind.

**Tabelle 18: Nachkommen der Hündinnen des 1. Pedigrees gemeldet in den Zuchtbuchdaten des PJRTCD und KFT**

Generation bezüglich der ermittelten Würfe	Anzahl Hündinnen aus Pedigree 1	Zuchtbuchdaten bis Ende 1999 (PJRTCD, KFT)	
		Nachkommen	Würfe
1.	34	255	88
2.	25	1517	409
3.	19	3535	868
4.	12	3661	893
5.	8	1470	353
6.	5	376	92
7.	2	98	20
8.	1	17	4
9.	1	8	2

PJRTCD: Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V.;

KFT: Klub für Terrier e.V.

### 4.3 Statistische Analysen

#### 4.3.1 Analyse von systematischen Einflussfaktoren

In genetischen Analysen müssen systematische Einflussfaktoren berücksichtigt werden, damit die genetischen Parameter unverzerrt geschätzt werden können. Deshalb wurde die Signifikanz der Einflussfaktoren Geschlecht, Haarkleid, Fellfarbe, Widerristhöhe, Wurfgröße und Inzuchtkoeffizient auf die Ausprägung des 0/1-Merkmals „Auftreten von Hereditärer Ataxie“ varianzanalytisch simultan mit einem Logit-Modell analysiert (Tabelle 19). Die untersuchten systematischen Einflussfaktoren hatten keine signifikante Bedeutung ( $p > 0,05$ ) auf die Ausprägung des Merkmals der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier.

**Tabelle 19: Signifikanz der systematischen Einflussfaktoren auf das Auftreten der Hereditären Ataxie**

<b>systematische Einflussfaktoren</b>	<b>Freiheitsgrade</b>	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>p</b>
Geschlecht	1	1,60	0,4482
Haarkleid	2	5,23	0,1555
Fellfarbe	3	0,63	0,4266
Widerristhöhe	1	0,13	0,7157
Wurfgröße	1	0,22	0,6399
Inzuchtkoeffizient F (linear)	1	0,59	0,4410

$p > 0,05$  : nicht signifikant

#### **4.3.2 Segregationsanalysen**

Es wurden zwei verschiedene Datenmaterialien mittels komplexen Segregationsanalysen untersucht.

Zunächst wurden die Pedigrees von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern in den Analysen als zufällig aus der Population gezogen betrachtet. In den weiteren Analysen wurde dann eine Korrektur auf die Art der Ermittlung der Familien durchgeführt.

Da die Vermutung eines monogenen autosomal rezessiven Erbganges beim Jack Russell Terrier auf Untersuchungen an Foxterriern (BJÖRCK et al. 1957, 1962) zurückzuführen sind, erfolgte eine Segregationsanalyse anhand der damals verwendeten Datensätze.

#### **4.3.2.1 Segregationsanalysen für die an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier**

##### **➤ Zufällige Pedigrees (SEG1)**

Die Segregationsanalysen basieren auf den Daten der drei ermittelten Familien mit insgesamt 115 Tieren und 27 erkrankten Hunden. Eine Korrektur auf die Ermittlung der Familien wurde in diesen Analysen nicht durchgeführt. Es wurde nachgewiesen, dass genetische Komponenten für das Auftreten der Hereditäre Ataxie verantwortlich sind (Tabelle 20). Die Hypothese, dass das Auftreten der Erkrankung von einer zufälligen Umweltstreuung ( $\mu$ -Modell) beeinflusst wird, konnte abgelehnt werden ( $p \leq 0,001$ ). Die Vergleiche zum allgemeinen Modell zeigten, dass die monogenen Erbgänge zu wenig Streuung in den Daten erklärten und deshalb abgelehnt werden mussten ( $p \leq 0,001$ ). Sowohl das polygene Modell als auch die gemischten Modelle mit Hauptgenwirkung zeigten unter Berücksichtigung sowohl willkürlicher als auch gleicher Elterneffekte keinen signifikanten Unterschied zum allgemeinen Modell ( $p > 0,05$ ). Die niedrigste Differenz bezüglich der Schätzwerte der maximierten Log-Likelihoodfunktion ( $-2 \ln L$ ) zum allgemeinen Modell und damit die beste Anpassung an die Daten erzielte das gemischte Modell mit einem willkürlichen Hauptgeneffekt. Das Informationskriterium nach Akaike (AIC) berücksichtigt zusätzlich die Anzahl der geschätzten Parameter, wobei das Modell mit dem kleinsten AIC die wahrscheinlichste Hypothese eines Erbganges kennzeichnet. Das polygene Modell besaß in den vorliegenden Segregationsanalysen das kleinste AIC von allen Modellen und erklärte damit die Daten der 3 Pedigrees unter Berücksichtigung der Anzahl der schätzenden Parameter besser als alle anderen Modelle.

**Tabelle 20: Segregationsanalyse (SEG1) für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier mit den Daten der drei vollständigen Pedigrees**

Getestete Hypothese	Familiäre Korrelation (FAM)	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum allgemeinen Modell		
					c <sup>2</sup>	FG	p
allgemeines Modell	7	14	82,31	-	-	-	-
μ-Modell	1	1	125,88	127,88	43,56	13	< 0,001
monogen dominant	1	3	115,16	121,16	32,85	11	0,001
monogen rezessiv	1	3	115,73	121,73	33,41	11	< 0,001
monogen willkürlich	1	4	115,03	123,03	32,72	10	< 0,001
polygenes Modell	5	3	90,34	96,34	8,03	11	0,711
	7	4	90,34	98,34	8,03	10	0,626
gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	5	5	89,70	99,70	7,38	9	0,598
	7	6	89,70	101,70	7,38	8	0,497
gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	5	5	90,26	100,26	7,95	9	0,539
	7	6	89,64	101,64	7,33	8	0,501
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	5	6	89,46	101,46	7,14	8	0,522
	7	7	89,46	103,46	7,14	7	0,414

FG: Freiheitsgrade; AIC: Informationskriterium nach Akaike; -2 lnL: -2 x log Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der vergleichbaren Modelle; p ≤ 0,05: signifikant

Ein direkter Vergleich des polygenen Modells mit dem μ-Modell und dem monogenen Modell mit dem kleinsten Schätzwert der maximierten Log-Likelihoodfunktion (monogen willkürlich) bestätigte die signifikante Überlegenheit des polygenen Modells (p < 0,001, Tabelle 21). Dadurch wurde der Einfluss von erblichen Faktoren auf die Hereditäre Ataxie bestätigt und ein rein monogener Erbgang weiterhin ausgeschlossen.

Ein Test des polygenen Modells gegen das gemischte Modell mit dem kleinsten Schätzwert der maximierten Log-Likelihoodfunktion (gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen) zeigte, dass eine Differenzierung hinsichtlich der Hypothesen eines gemischten Modells und eines polygenen Modells mit dem Likelihood-Ratio-Test nicht möglich war ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 21: Vergleich zwischen dem polygenen Modell und den Hypothesen für ein umweltbedingtes ( $\mu$ -Modell), monogen willkürliches oder gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen (SEG1)**

Hypothese	FG	-2 lnL	Vergleich zum polygenen Modell		
			$\chi^2$	FG	p
polygenes Modell (FAM=5)	3	90,34	-	-	-
$\mu$ -Modell	1	125,88	35,54	2	< 0,001
monogen willkürlich	4	115,03	24,69	1	< 0,001
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen (FAM=5)	6	89,46	0,88	3	0,83

FG: Freiheitsgrade; -2 lnL:  $-2 \times \log$  Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von  $-2 \lnL$  der vergleichbaren Modelle;  $p \leq 0,05$ : signifikant

Ein Vergleich des gemischten Modells mit willkürlichem Hauptgeneffekt gegen die Hypothesen eines umweltbedingten ( $\mu$ -Modell) und monogenen Modells bestätigte wiederum, dass das gemischte Modell die Daten signifikant ( $p < 0,001$ ) besser erklärte als die beiden anderen Modelle (Tabelle 22).

**Tabelle 22: Vergleich zwischen dem gemischten Modell mit willkürlichem Hauptgen und den Hypothesen für ein umweltbedingtes ( $\mu$ -Modell) oder monogen willkürliches Modell (SEG1)**

Hypothese	FG	-2 lnL	Vergleich zum gemischten Modell mit willkürlichem Hauptgeneffekt		
			$\chi^2$	FG	p
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen (FAM=5)	6	89,46	-	-	-
$\mu$ -Modell	1	125,88	36,42	5	< 0,001
monogen willkürlich	4	115,03	25,57	2	< 0,001

FG: Freiheitsgrade; -2 lnL: -2 x log Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der vergleichbaren Modelle;  $p \leq 0,05$ : signifikant

➤ **Elf Nukleusfamilien (SEG2)**

Auch unter Verwendung der Daten der 11 Nukleusfamilien für die Segregationsanalyse wurden die Hypothesen des Modells mit nur umweltbedingter Streuung ( $\mu$ -Modell) und der monogenen Erbgänge im Vergleich zum allgemeinen Modell bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant abgelehnt (Tabelle 23). Die Schätzwerte der maximierten Log-Likelihoodfunktion (-2 lnL) des polygenen Modells und der gemischten Modelle mit Hauptgenwirkung wiesen exakt den gleichen Schätzwert wie das allgemeine Modell auf (68,99). Daraus ergibt sich eine Annahme beider Hypothesen für das Auftreten der Hereditären Ataxie. Nach Beurteilung des AIC zeigte sich jedoch eine Überlegenheit des polygenen Modells (niedrigster AIC-Wert), da es weniger Parameter zur Erklärung der Datenstreuung benötigte.

**Tabelle 23: Segregationsanalyse (SEG2) für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier mit den Daten der elf Nukleusfamilien**

Getestete Hypothese	Familiäre Korrelation (FAM)	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum allgemeinen Modell		
					c <sup>2</sup>	FG	p
allgemeines Modell	7	14	68,99	-	-	-	-
μ-Modell	1	1	95,27	97,27	26,27	13	0,039
monogen dominant	1	3	95,27	101,37	26,27	11	0,006
monogen rezessiv	1	3	95,27	101,37	26,27	11	0,006
monogen willkürlich	1	4	95,27	103,37	26,27	10	0,003
polygenes Modell	5	3	68,99	74,99	0	11	> 0,999
	7	4	68,99	76,99	0	10	> 0,999
gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	5	5	68,99	78,99	0	9	> 0,999
	7	6	68,99	80,99	0	8	> 0,999
gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	5	5	68,99	78,99	0	9	> 0,999
	7	6	68,99	80,99	0	8	> 0,999
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	5	6	68,99	80,99	0	8	> 0,999
	7	7	68,99	82,99	0	7	> 0,999

FG: Freiheitsgrade; AIC: Informationskriterium nach Akaike; -2 lnL: -2 x log Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der vergleichbaren Modelle; p ≤ 0,05: signifikant

➤ **Drei vollständige Pedigrees unter Berücksichtigung der nicht zufälligen Auswahl der Probanden (SEG3)**

Die Berücksichtigung der nicht zufälligen Auswahl der Familien ergab ähnliche Ergebnisse wie die Analyse als zufällige Pedigrees (Tabelle 24). Die Segregationsanalyse SEG3 ermöglichte im Vergleich zum allgemeinen Modell



ebenfalls keine Differenzierung zwischen dem polygenen Modell und den gemischten Modellen ( $p > 0,05$ ). Das AIC des polygenen Modells wies wiederum den niedrigsten Wert auf und erklärte somit die Streuung der zugrunde liegenden Daten mit dem geringsten Parametersatz am besten. Die Hypothesen der monogenen Modelle und des  $\mu$ -Modells konnten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,1 % ausgeschlossen werden.

**Tabelle 24: Segregationsanalyse (SEG3) für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier unter Berücksichtigung der nicht zufälligen Auswahl der Probanden der drei Pedigrees**

Getestete Hypothese	Familiäre Korrelation (FAM)	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum allgemeinen Modell		
					$\chi^2$	FG	p
allgemeines Modell	7	14	59,33	-	-	-	-
$\mu$ -Modell	1	1	116,87	118,87	57,54	13	< 0,001
monogen dominant	1	3	102,94	108,94	43,62	11	< 0,001
monogen rezessiv	1	3	106,48	112,48	47,15	11	< 0,001
monogen willkürlich	1	4	102,94	110,94	43,62	10	< 0,001
polygenes Modell	5	3	60,52	66,52	1,20	11	> 0,999
	7	4	60,52	68,52	1,20	10	> 0,999
gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	5	5	59,93	69,93	0,60	9	> 0,999
	7	6	59,93	71,93	0,60	8	> 0,999
gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	5	5	60,52	70,52	1,20	9	0,999
	7	6	60,52	72,52	1,20	8	0,997
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	5	6	59,93	71,93	0,60	8	> 0,999
	7	7	59,93	73,93	0,60	7	0,999

FG: Freiheitsgrade; AIC: Informationskriterium nach Akaike; -2 lnL:  $-2 \times \log$  Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von  $-2 \ln L$  der vergleichbaren Modelle;  $p \leq 0,05$ : signifikant

#### **4.3.2.2 Segregationsanalyse für die Hereditäre Ataxie der Foxterrier**

Die zugrunde gelegten Daten für die Segregationanalyse SEG4 aus einer Studie von BJÖRCK et al. (1957) enthielten 23 Würfe mit 91 Welpen, von denen 25 Glatthaar Foxterrier erkrankt waren. Für die Analyse wurden Nukleusfamilien mit nicht erkrankten Elterntieren angenommen. Hinzugefügt wurden 2 weitere Nukleusfamilien aus Anpaarungsversuchen (BJÖRCK et al. 1962).

Wie bei der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier wurde das Umweltmodell signifikant abgelehnt ( $p < 0,001$ ) und somit konnte nachgewiesen werden, dass genetische Komponenten für das Auftreten der Hereditären Ataxie der Foxterrier verantwortlich sind (Tabelle 25). Obwohl ein Chi-Quadrat-Test und Anpaarungsversuche einen autosomal rezessiven Erbganges bestätigten (BJÖRK et al. 1957, 1962), wurden die monogenen Erbgänge in der durchgeführten Segregationsanalyse bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % abgelehnt. Die Schätzwerte der maximierten Log-Likelihoodfunktion ( $-2 \ln L$ ) der polygenen und gemischten Modelle (FAM=7) stimmten exakt mit dem entsprechenden Wert für das allgemeine Modell überein. Daraus folgte eine Annahme dieser Erbgänge für die zugrunde gelegten Daten. Nach Beurteilung des AIC zeigte sich aber auch für die Foxterrier-Daten, dass das polygene Modell die vorhandenen Daten mit einem geringeren Parametersatz erklären kann als die gemischten Modelle.

**Tabelle 25: Segregationsanalyse (SEG4) für die Hereditäre Ataxie der Foxterrier mit den Daten von Untersuchungen von BJÖRK et al. (1957, 1962)**

Getestete Hypothese	Familiäre Korrelation (FAM)	FG	-2 lnL	AIC	Vergleich zum allgemeinen Modell		
					$\chi^2$	FG	p
allgemeines Modell	7	14	142,83	-	-	-	-
$\mu$ -Modell	1	1	197,33	199,33	54,50	13	< 0,001
monogen dominant	1	3	197,33	203,33	54,50	11	< 0,001
monogen rezessiv	1	3	197,09	203,09	54,26	11	< 0,001
monogen willkürlich	1	4	195,63	203,63	52,80	10	< 0,001
polygenes Modell	5	5	147,75	157,75	4,92	9	0,841
	7	7	142,83	156,83	0	7	> 0,999
gemischtes Modell mit dominantem Hauptgen	5	7	147,75	161,75	4,92	7	0,670
	7	9	142,83	160,83	0	5	> 0,999
gemischtes Modell mit rezessivem Hauptgen	5	7	147,75	161,75	4,92	7	0,670
	7	9	142,83	160,83	0	5	> 0,999
gemischtes Modell mit willkürlichem Hauptgen	5	8	147,75	163,75	4,92	6	0,554
	7	10	142,83	162,83	0	4	> 0,999

FG: Freiheitsgrade; AIC: Informationskriterium nach Akaike; -2 lnL: -2 x log Likelihoodfunktion;  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -verteilte Likelihood-Ratio-Teststatistik, berechnet aus der Differenz von -2 lnL der vergleichbaren Modelle; p ≤ 0,05: signifikant

## **5 DISKUSSION**

In vorliegender Studie wurde neben der Evaluierung des klinischen Erscheinungsbildes der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier untersucht, ob die Messung von AEP eine Erweiterung der in vivo-Diagnostik dieser Erkrankung darstellen kann. Anhand der Pedigrees von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden wurde analysiert, ob diese Krankheit erblich ist und welchem Erbgang sie folgt. Mit Hilfe komplexer Segregationsanalysen wurden vier verschiedene Vererbungsmodi getestet: Mendel'sche Erbgänge, ein gemischtes Vererbungsmodell (ein Hauptgen und polygene Effekte), ein rein polygenes Modell, sowie ein Umweltmodell (keine Vererbung). Zusätzlich wurde der Einfluss von systematischen Einflussfaktoren, wie z.B. der Widerristhöhe auf das Auftreten der Hereditären Ataxie überprüft.

### **5.1 Klinik**

Die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier bezeichnet eine Gangstörung aller vier Gliedmaßen mit hypermetrischen und spastischen Bewegung, die in einem Alter von 2 bis 6 Monaten beginnt (HARTLEY u. PALMER 1973; BRAUND 1986; CHRISMAN 1991; SUMMERS et al. 1995). In der vorliegenden Studie zeigten alle an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier in der klinischen Untersuchung das beschriebene Gangbild. Der Krankheitsverlauf der untersuchten Tiere war individuell unterschiedlich. Die ersten Symptome traten in einem Alter von 2 bis 9 Monaten auf. Zu Beginn wurde eine rasch progressive Verschlechterung beobachtet. Das Krankheitsbild stagnierte daraufhin oder nahm einen schubartigen Verlauf. BJÖRK et al. (1957) und BRAUND (1986) beschrieben ein ähnliches Krankheitsbild mit hypermetrischen und spastischen Bewegungen für die Hereditäre Ataxie der Foxterrier. Neben der charakteristischen Ataxie wurden in vorliegender Studie beim Jack Russell Terrier ein bisher nicht beschriebenes Auftreten von Krampfanfällen

vom Grand Mal-Typ und Atemnot beobachtet. Diese Symptome traten bei mehr als einem Drittel der Fälle auf. Vermutlich werden sie durch die ausgedehnten degenerativen Veränderungen des zentralen Nervensystems, die neben dem Rückenmark auch Strukturen im Gehirn betreffen, ausgelöst. Beim Foxterrier wurden degenerative Veränderungen nur für das Rückenmark und hier v.a. für die spinocerebellären Bahnen beschrieben (BJÖRCK et al. 1962). Im Unterschied dazu wurden beim Jack Russell Terrier Veränderungen zusätzlich in allen Anteilen des Gehirns beobachtet (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995). Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen von 9 an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern dieser Studie bestätigten diese Erkenntnisse. Es konnte das bekannte Bild einer charakteristischen, bilateral symmetrischen Axonopathie und Myelopathie diagnostiziert werden, wobei im Rückenmark vor allem die Dorsalstränge des Funiculus lateralis und Teile des ventromedialen Sulkus des Funiculus ventralis des Halsmarkes betroffen waren. Im Gehirn waren vor allem Mittelhirn und Medulla oblongata betroffen, in denen sich neben den zentralen Hörbahnen unter anderem Zellgruppen des sogenannten Atemzentrums befinden. Die degenerativen Veränderungen traten auch in den rostralen Anteilen des Gehirns, der Großhirnrinde auf. Die Vermutung liegt nahe, dass die festgestellte Degeneration im Bereich der Medulla oblongata bzw. der Großhirnrinde die Symptome Atemnot und Grand-Mal Anfälle beim Jack Russell Terrier hervorrufen können.

Degenerationen im Bereich der peripheren Nerven wurden sowohl in der vorliegenden Studie als auch von anderen Autoren (HARTLEY u. PALMER 1973; SUMMERS et al. 1995) in den Spinalganglien des Lumbalmarks und der Cauda equina ermittelt. Jedoch konnten keine histopathologischen Veränderungen des N. ischiadicus, wie sie HARTLEY u. PALMER (1973) sahen, festgestellt werden. Die genannten Veränderungen blieben ohne klinische Konsequenzen, die Tiere hatten physiologische spinale Reflexe.

Die Diagnose der Hereditären Ataxie kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits am lebenden Tier durch Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchungen gestellt werden. Auch in vorliegender Studie wurde bei 9 untersuchten Jack Russell

Terriern die klinische Verdachtsdiagnose „Hereditäre Ataxie“ histopathologisch bestätigt. Dies bildete die Grundlage für die genetischen Untersuchungen.

Die klinische Diagnose der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier wurde anhand von Vorbericht, Rasse, Krankheitsbeginn und -verlauf, neurologischer Untersuchung und weiterführender Ausschlussdiagnostik gestellt. Die wichtigsten Befunde, die während der neurologischen Untersuchung erfasst wurden, waren eine charakteristische Ataxie mit hypermetrischen und spastischen Bewegungen, herabgesetzte bis fehlende Korrekturreaktion und hypermetrisch ausgeführte Haltungs- und Stellreaktionen. Anhand dieser Befunde wurde die Läsion im Zervikalmark vermutet. Mit Hilfe von weiterführenden Untersuchungen wurden andere Erkrankungen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können, ausgeschlossen. Vor allem Kleinhirnerkrankungen verursachen wie die Hereditäre Ataxie ein Gangbild mit hypermetrischen Bewegungen, jedoch keine Propriozeptionsstörungen. Zusätzlich zeigen diese Tiere im Gegensatz zu an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern im neurologischen Untersuchungsgang oft einen herabgesetzten oder fehlenden Drohreflex und einen Intentionstremor. Durch eine computertomographische Darstellung nach Kontrastmittelapplikation wurden makroskopisch sichtbare Strukturveränderungen des Kleinhirns (Thekographie), wie z.B. Vermisaplasie oder Zystenbildung, ausgeschlossen. Entzündliche Erkrankungen wurden durch Untersuchung von Blut und Liquor cerebrospinalis ausgeschlossen. Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule mit und ohne Kontrastmittelapplikation konnten Traumen, Anomalien (z.B. Syringomyelie), raumfordernde Prozesse und Bandscheibenvorfälle ausschließen. Sofern in den weiterführenden Untersuchungen keine abnormalen Befunde auftraten, konnte die klinische Verdachtsdiagnose „Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier“ gestellt werden.

Am deutlichsten waren die degenerativen Veränderungen im Gehirn in den zentralen Hörbahnen, und hier vor allem in Pons- und Trapezbahnen, aber auch in den Oliven, im Lemniscus lateralis und im Nucleus cochlearis wie auch von HARTLEY u. PALMER (1973) und SUMMERS et al. (1995) beschrieben. Daher wurde die

Funktionalität der zentralen Hörbahnen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern in dieser Studie erstmalig an 8 erkrankten Hunden durch die Ableitung von AEP untersucht.

Welle I konnte bei allen untersuchten Hunden abgeleitet werden. Daher wurden bei 7 Hunden peripher bedingte Läsionen, die für eine Taubheit verantwortlich sein können, ausgeschlossen. Nur in einem Fall wurde bereits vom Besitzer von einer vermuteten Schwerhörigkeit berichtet. Die Ableitung der rechten Hörbahn dieses Hundes zeigte eine flache isoelektrische Linie, wie sie bei peripher bedingter Taubheit beschrieben wird (STEFFEN u. JAGGY 1998). Diese Erkrankung kann beim Jack Russell Terrier als angeborene Störung auftreten (STRAIN 1996). Bei keinem der anderen 34 Hunde wurde trotz histopathologischer Veränderungen weder vom Besitzer noch bei der neurologischen Untersuchung eine Schwerhörigkeit bzw. Taubheit vermutet. Nach FISCHER und OBERMAIER (1994) und STEISS et al. (1994) deutet die Ausbildung von abnormalen AEP mit unveränderter Welle I auf Läsionen im zentralen Anteil der Hörbahn hin. Die Hälfte der untersuchten Jack Russell Terrier wiesen abnormale AEP auf, wobei die Wellen III – V nicht deutlich ausgebildet waren und eindeutig erkannt werden konnten (Abbildung 12). Dieser Befund würde einer Läsion im Corpus trapezoideum und Lemniscus lateralis, den vermutlichen Generatoren der Wellen III und IV (SIMS u. MOORE 1984; STEFFEN u. JAGGY 1998), entsprechen. Mit Hilfe der histopathologischen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass vor allem diese Lokalisationen von den degenerativen Veränderungen betroffen waren. Ebenso wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben STEISS et al. (1994) für Läsionen im Bereich des Corpus trapezoideum und dessen Nucleus dorsalis (Olive) die alleinige Ausbildung der Wellen I und II, wobei Welle II eine verlängerte Latenz aufweisen kann. Latenzverzögerungen zeigten nach STEISS et al. (1994) eine herabgesetzte Weiterleitungsgeschwindigkeit an. In der Hälfte der 8 untersuchten Fälle konnten ebenfalls verlängerte Latenzen ermittelt werden, die nicht mehr mit der Standardabweichung der Werte der Referenzgruppe erklärt werden konnten. Jedoch lagen alle Latenzen im Bereich der maximal gemessenen Werte der Referenzgruppe. In dieser Gruppe wurden Jack Russell Terrier untersucht, die an unterschiedlichen Erkrankungen litten, jedoch nachweislich nicht an Hereditärer

Ataxie erkrankt waren (Tabelle 29). Die große Variation, die bei Messung der AEP bei an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern auffiel, könnte durch unterschiedlich ausgeprägte degenerative Veränderungen bedingt sein. Bei der histopathologischen Untersuchung der 9 Jack Russell Terrier dieser Studie konnte eine unterschiedliche Ausprägung der Axonopathie festgestellt werden. Da nicht bei allen 8 Jack Russell Terriern, bei denen AEP abgeleitet werden konnten, auch eine Sektion möglich war, konnte eine Korrelation zwischen histopathologischen Veränderungen und Ausprägung der AEP nicht festgestellt werden. STEISS et al. (1994) ermittelten eine Korrelation zwischen dem Verlust von Neuronen im Hirnstamm und einer Ausprägung der AEP. Bei stärker werdendem Verlust der Neuronen wurden weniger Wellen ausgebildet.

Die Messung der AEP kann die in vivo-Diagnostik der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier erweitern. Die klinische Verdachtsdiagnose kann durch abnormale Ausbildung bzw. Abwesenheit der Wellen III – V erhärtet werden. Dies ist bisher die einzige weiterführende Diagnostik, um am lebenden Tier Hinweise auf ausgedehnte Veränderungen, die neben dem Rückenmark bereits den Hirnstamm erfassen, zu erhalten. Normal ausgebildete AEP schließen eine Hereditäre Ataxie jedoch nicht aus.

Die Friedreich-Ataxie des Menschen zeigt ähnliche klinische Symptome wie die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier. Schon BJÖRK et al. (1962) wies angesichts der klinischen Symptome der Foxterrier auf die Parallelität der Erkrankung beim Menschen hin. Als Kardinalsymptom wurde, wie bei der Hereditären Ataxie, eine progressive Ataxie beschrieben, die meist in der Zeit der Pubertät beginnt (ANDERMANN et al. 1976; WINTER et al. 1981). Häufig kommt es neben der Ataxie auch zu einer Muskelschwäche (GEOFFROY et al. 1976; HARDING 1981) und in seltenen Fällen werden gesteigerte Reflexe und Spastizität festgestellt (MONTERMINI et al. 1997b). 10 % der Betroffenen sind Diabetiker (HARDING 1981; FINOCCHIARO et al. 1988). Auch in der vorliegenden Studie konnte bei einer an Hereditärer Ataxie erkrankten Hündin in einem Alter von 13 Jahren ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Ob bei an Hereditärer Ataxie



erkrankten Jack Russell Terriern Diabetes mellitus überproportional häufig auftritt, ist schwierig festzustellen, da die meisten Tiere bereits in jungen Jahren euthanasiert werden (Tabelle 27). Ein zufälliges gemeinsames Auftreten von Diabetes mellitus und Hereditärer Ataxie kann bei beschriebener Hündin nicht ausgeschlossen werden. Histopathologisch wurde bei der Friedreich-Ataxie wie bei der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier eine Axonopathie in Rückenmark und Gehirn festgestellt (LAMARCHE et al. 1984; JITPIMOLMARD et al. 1993; HUGHES et al. 1968; OUVRIER et al. 1982).

Ermittelte AEP von Patienten mit spinocerebellärer Degeneration, zu der auch die Friedreich-Ataxie zählt (YOKOYAMA et al. 1994; FUJITA et al. 1981; DE PABLOS et al. 1991), zeigten eine ähnlich große Variation, wie dies bei der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier gemessen werden konnte. COLLETTI et al. (1983) und YOKOYAMA et al. (1994) ermittelten verzögerte Interpeak Intervalle für die Wellen I – III und III – V, wobei nach KNEZEVIC und STEWART-WYNNE (1985) teilweise nur Welle I identifizierbar war. Humanmedizinische Untersuchungen (COLLETTI et al. 1983; ILLARIOSHKIN et al. 1992) ließen eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Degeneration in den zentralen Hörbahnen und dem Ausmaß der Veränderung der AEP vermuten. Verschiedene Autoren diskutierten den Einsatz der Ableitung von AEP für die Schätzung der Schwere der Degeneration als auch für den Verlauf des Erkrankungsprozesses für den Menschen (COLLETTI et al. 1983; ILLARIOSHKIN et al. 1992). Ob dies auch für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier gelten und die Stellung einer Prognose erleichtern kann, müsste in weiteren Untersuchungen ermittelt werden.

Eine Prognose über die Lebenserwartung von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern kann aufgrund des individuellen Verlaufs nicht gestellt werden. Die meisten erkrankten Tiere wurden aufgrund der infausten Prognose oder einer starken klinischen Verschlechterung in den ersten Lebensjahren euthanasiert. Die Untersuchungen der vorliegenden Studie bekräftigen Aussagen von BRAUND (1986) und SUMMERS et al. (1995), dass die Krankheit selbst nicht als Todesursache angesehen werden kann. Dies wird deutlich an einem Jack Russell Terrier mit

leichtem klinischen Verlauf und sehr guter Betreuung, der erst in einem Alter von 15 Jahren aufgrund einer Herz-Kreislaufkrankung euthanasiert wurde.

Ätiologie und Pathogenese der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier waren bisher völlig unbekannt. Eine Erblichkeit wurde von HARTLEY und PALMER (1973) vermutet. BJÖRCK et al. (1962) waren der Ansicht, dass eine nicht näher definierte, genetisch determinierte metabolische Störung der Neurone die Ursache für die Hereditäre Ataxie der Foxterrier sei. Aufgrund der Klinik verglichen sie die beobachteten Symptome mit der autosomal rezessiv vererbten Friedreich-Ataxie (HARDING et al. 1981) des Menschen. Auch bei an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern wurde wie bei der Friedreich-Ataxie (GEOFFROY et al. 1976; HARDING 1981) eine anstrengungsabhängige Schwäche festgestellt, wie sie auch bei mitochondrialen Erkrankungen gesehen werden kann. Das bei der Friedreich-Ataxie veränderte Gen „X25“ kodiert das Protein „Frataxin“, das in die Regulation des mitochondrialen Eisentransports involviert zu sein scheint. Durch eine abnormale Expandierung der Trinukleotidsequenz GAA wird die Frataxin-Genexpression unterdrückt (CAMPUZANO et al. 1996), wodurch es zu einem Verlust des Proteins (CAMPUZANO et al. 1997) und zu typischen Eisenablagerungen in mitochondrienreichen Geweben (BRADLEY et al. 2000; CAMPUZANO et al. 1996; WALDVOGEL et al. 1999) kommt. Obwohl die Untersuchung entsprechender Gewebeproben von zwei an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern in der vorliegenden Studie auf vergleichbare Eisenablagerungen einen negativen Befund lieferten, sollte nicht ausgeschlossen werden, dass es sich wie bei der Friedreich-Ataxie um eine mitochondriale Erkrankung handelt. Diese Vermutung müsste in anschließenden Studien untersucht werden.

## 5.2 Genetik

Da die Diagnose „Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier“ mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit bereits am lebenden Tier gestellt werden kann, konnten genetische Untersuchungen anhand von 115 zum Teil nur klinisch untersuchten Jack Russell Terriern aus 3 Pedigrees durchgeführt werden. Bisher sind keine Studien über die Verbreitung oder den Erbgang der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier bekannt. In Anlehnung an Untersuchungen von BJÖRK et al. (1957, 1962) über die autosomal rezessiv vererbte Hereditäre Ataxie der Foxterrier vermuteten HARTLEY und PALMER (1973) auch beim Jack Russell Terrier eine Erblichkeit. Beim Foxterrier, der bei der Züchtung der Rasse Jack Russell Terrier beteiligt war (HALLER 1994), beschränkte sich die Hereditäre Ataxie auf einige wenige englische Linien reinrassiger Foxterrier. Die durchgeführten züchterischen Maßnahmen konnten die Erkrankung in dieser Rasse nach heutigem Wissensstand eliminieren. Eine Verbindung der an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier zu den damaligen englischen Linien der Foxterrier konnte nicht mehr nachgeprüft werden. Da sowohl eingetragene als auch nicht eingetragene Parson bzw. Jack Russell Terrier von der Hereditären Ataxie betroffen sind, konnte die Verbreitung der Erkrankung nicht auf wenige Einzeltiere oder Linien zurückgeführt werden.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 3 voneinander unabhängige Pedigrees mit 27 an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern und 8 Einzelfälle ermittelt. Sie konnten durch die Zusammenarbeit mit anderen Neurologiezentren, tierärztlichen Praxen und den verschiedenen Zuchtvereinen, und hier vor allem durch das Engagement der Zuchtbuchführerin des PJRTCD erfasst werden. Der Versand von Fragebögen an Tierbesitzer der Tierärztlichen Hochschule Hannover und Züchter und die Veröffentlichung der Fragebögen in Vereinsheften erbrachte keine weiteren Fälle von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern. Auf diesem Weg konnte der Gesundheitszustand bezüglich der Hereditären Ataxie von 175 Patienten der Tierärztlichen Hochschule Hannover und 103 Tiere aus den Vereinen KFT, PJRTCD und PJRTCG ermittelt werden.

Untersuchungen zur Häufigkeit der Hereditären Ataxie zeigten, dass 18 der für die Segregationsanalyse verwendeten an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terrier in den Jahren 1995 bis 1999 geboren und in den Vereinen des PJRTCD und des KFT registriert waren. Im gleichen Zeitraum waren jedoch 3847 Jack Russell Terrier mit unbekanntem Gesundheitszustand in diesen Vereinen gemeldet. Auch wurden die Vorfahren von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern häufig in der Zucht eingesetzt. Insgesamt brachten beispielsweise die Väter von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden 270 Nachkommen hervor, deren Gesundheitszustand zum größten Teil nicht bekannt war. Da vor allem die Rüden ebenfalls in anderen, auch ausländischen Vereinen zur Zucht eingesetzt wurden, muss von einer noch größeren Anzahl an Nachkommen ausgegangen werden. Die daraus resultierende starke Verbreitung der Elterntiere von an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden dürfte erwarten lassen, dass eine wesentlich größere Anzahl von weiteren erkrankten Jack Russell Terrier vorhanden ist, als in dieser Studie bekannt wurde. Nach den hier ermittelten Fällen scheint die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier eine selten auftretende Erkrankung zu sein. Jedoch konnte aufgrund der großen Anzahl von Hunden mit unbekanntem Gesundheitszustand die tatsächliche Inzidenz dieser Erkrankung nicht berechnet werden.

In genetischen Analysen müssen systematische Einflussfaktoren berücksichtigt werden, damit die genetischen Parameter unverzerrt geschätzt werden können. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier und den systematischen Einflussfaktoren Geschlecht, Haarkleid (glatt oder rauh), Fellfarbe, Widerristhöhe (hochläufiger Parson-Typ oder niederläufiger Jack Russell-Typ), Wurfgröße oder Inzuchtkoeffizient besteht. Die höhere Anzahl an hochläufigen (17) zu niederläufigen an Hereditärer Ataxie erkrankten Hunden (10) war auf die Unterstützung der Zuchtvereine zurückzuführen, die den Parson Russell Terrier züchten. Ein Inzuchtkoeffizient von 4,0 % in den ermittelten Würfen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Ausprägung der Hereditären Ataxie. Im Unterschied dazu lag der Inzuchtkoeffizient in den zugrunde gelegten

Zuchtbuchdaten des PJRTCD und des KFT bei 2,3 %. Da dieser Wert vor allem Jack Russell Terrier mit unbekanntem Gesundheitszustand betraf, konnte der Einfluss des Inzuchtkoeffizienten im Vergleich zur Population des PJRTCD und des KFT nicht analysiert, sondern nur vermutet werden. Für Erkrankungen bei anderen Hunderassen, wie z.B. die Taubheit beim Dalmatiner (JURASCHKO 2001) oder die Welpenmortalität infolge von Infektionskrankheiten beim Boxer (VAN DER BEEK 1999) wurde ein signifikanter Anstieg der Erkrankungshäufigkeit mit dem Inzuchtkoeffizienten festgestellt. Im Vergleich zum Jack Russell Terrier wurden für andere Hunderassen niedrigere mittlere Inzuchtkoeffizienten beschrieben. So ermittelte JURASCHKO (2001) einen Inzuchtkoeffizienten von 1,8 % für den Dalmatiner, VAN DER BEEK et al. (1999) einen Wert von 0,06 % für den Boxer und HOFMANN (2000) einen mittleren Inzuchtkoeffizienten von 2,1 % für den Border Collie. Im Rahmen von Rassenerhaltungsprogrammen wird für Nutztiere empfohlen, dass ein Inzuchtanstieg innerhalb von 50 Jahren kleiner gleich 10 % sein soll, um die Rasse in ihrem Bestand nicht zu gefährden (SIMON 1999).

Mittels komplexen Segregationsanalysen sollte der Erbgang der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier aufgeklärt werden. Die Segregationsanalysen wurden mit und ohne Berücksichtigung auf die Art der Auswahl der Familien durchgeführt. Da die Familien anhand von an Hereditärer Ataxie erkrankten Tieren ausgewählt wurden, stellten die Pedigrees eine nicht zufällige Auswahl von insgesamt 115 Tieren mit 27 erkrankten Hunden dar. Unter Berücksichtigung der nicht zufälligen Ermittlung der Probanden wurden die Vorfahren und Wurfgeschwister auf den Phänotyp der Probanden konditioniert. Um den Einfluss der fehlenden Informationen über die Wurfgeschwister in den vorherigen Generationen zu vermeiden, wurden Segregationsanalysen mit den reinen 11 Nukleusfamilien durchgeführt. Die vorliegenden Segregationsanalysen ermittelten einen signifikanten genetischen Einfluss auf das Auftreten der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier. Die Hypothese, dass die Hereditäre Ataxie nur von zufälliger Umweltstreuung beeinflusst wird, konnte eindeutig abgelehnt werden. Das polygene Vererbungsmodell erklärte die Streuung der vorliegenden Daten unter Berücksichtigung des

Informationskriteriums nach Akaike am besten („maximum-likelihood“). Die gemischten Modelle mit monogenem Hauptgen und polygenen Effekten konnten jedoch nicht ausgeschlossen werden, da sie das allgemeine Modell fast gleich gut erklärten wie das polygene Modell. Auch ein direkter Vergleich des polygenen Modells mit einem gemischten Modell ermöglichte keine Differenzierung zwischen diesen beiden Erbgängen.

In allen durchgeführten Segregationsanalysen wurden die monogenen Erbgänge im Vergleich zum allgemeinen Modell und zu den polygenen und gemischt-monogen-polygenen Modellen signifikant abgelehnt. Zu berücksichtigen ist, dass bestehende Informationslücken aufgrund mangelnder Informationen über den Verbleib der Hunde und über Krankheitsfälle in vorhergehenden Generationen sowie die nicht zufällige Auswahl der Pedigrees die Spezifikation des Erbganges erschwerten. Zusätzlich wurden Segregationsanalysen mit den Untersuchungsergebnissen der monogen autosomal rezessiv vererbten Hereditären Ataxie der Foxterrier von BJÖRK et al. (1957, 1962) durchgeführt. Obwohl ein autosomal rezessiver Erbgang mittels Chi-Quadrat-Test (Erkrankungshäufigkeit 27,5 %) und Anpaarungsversuchen nicht abgelehnt werden konnte (BJÖRK et al. 1957, 1962), war es in den Segregationsanalysen nicht möglich, einen monogenen Erbgang nachzuweisen. Auch ein, in der vorliegenden Arbeit nicht dargestellter, simulierter Datensatz der elf Nukleusfamilien, angepasst an einen autosomal rezessiven Erbgang mit einer Verteilung von circa 25 % erkrankten Tieren konnte ein monogenes Vererbungsmuster nicht belegen. Die Untersuchungsergebnisse der Segregationsanalysen lehnten für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier einen monogenen Erbgang ab. Insgesamt muss daraus geschlossen werden, dass die Datenmenge und insbesondere die vorliegenden Paarungstypen, wie z.B. Paarungen zwischen betroffenen oder zwischen betroffen und nicht betroffenen Tieren, der 115 untersuchten Jack Russell Terrier für die Annahme eines monogenen Erbganges nicht genug informativ waren. Auch ein in der vorliegenden Arbeit nicht dargestellter Chi-Quadrat-Test gab keinen Hinweis auf einen monogenen autosomal rezessiven Erbgang für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier. Unter der Annahme, dass die nicht von Hereditärer Ataxie betroffenen Elterntiere

Anlageträger waren, wurden in den Würfen circa 25 % erkrankte Welpen erwartet. Bei einer Erkrankungshäufigkeit von 48,8 % für die ermittelten, vollständig bekannten Würfe zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu der erwarteten Verteilung bei einem monogenen autosomal rezessiven Erbgang. Die in den vorliegenden Pedigrees gefundene hohe Häufigkeit betroffener Nachkommen entspricht eher der Erwartung für ein monogen autosomal dominant vererbtes Merkmal. Da jedoch das Gangbild der Elterntiere im Rahmen der Zuchtzulassung in den Zuchtvereinen untersucht und auch in der vorliegenden Studie kein derartiger Fall von erkrankten Elterntieren bekannt wurde, konnte ein monogen autosomal dominanter Erbgang für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Schon Untersuchungen von BJÖRK et al. (1957, 1962) zeigten, dass aufgrund der starken Ataxie auch an Hereditärer Ataxie erkrankte Foxterrier ohne Hilfestellung beim Deckakt keine Nachkommen zeugen können. Andererseits würde eine bisher unbekannte subklinische Form der Hereditären Ataxie bei den Elterntieren, die in den Zuchtvereinen unbemerkt geblieben sein könnte, diese Häufung der Krankheitsfälle erklären. Obwohl aufgrund des bekannten klinischen Bildes eine subklinische Form fragwürdig erscheint, könnte neben der Zuchtauglichkeitsuntersuchung eine neurologische Untersuchung der Elterntiere dies sicher ausschließen. Das Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests bestärkte die Hypothese eines polygenen oder gemischten Erbgangs für die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier. Ob der vermutete polygene Einfluss auf zwei oder mehreren Genen beruht, konnte in den durchgeführten Segregationsanalysen nicht beurteilt werden. Die hier vorliegenden Segregationsanalysen bevorzugten das polygene Modell gegenüber den gemischten Modellen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass in einem größeren und informativeren Material zwischen dem gemischten und polygenen Modell eindeutig differenziert werden könnte. Eine Ausweitung der Pedigrees und damit auch die Erfassung des Gesundheitszustandes der jeweiligen Elterntiere könnte das Verhältnis von erkrankten zu nicht erkrankten Hunden relativieren. Dies wäre eine Grundlage für neue Segregationsanalysen und könnte den Erbgang genauer spezifizieren.

Zur Aufklärung der Pathogenese der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier sind weiterführende molekulargenetische und klinische Untersuchungen sinnvoll. Da die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier der Friedreich-Ataxie des Menschen ähnelt, könnte eine spezielle molekulargenetische Suche nach dem Frataxin-Gen Hinweise auf genetische Mutationen geben.

### **5.3 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie stellte deutliche Unterschiede zur Hereditären Ataxie der Foxterrier (BJÖRK et al. 1957, 1962) dar. Neben der Gangstörung, die mit dem Krankheitsbild der Hereditären Ataxie des Foxterrier (BJÖRK et al. 1957, 1962) identisch war, wurden im Zusammenhang mit der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier zusätzlich Krampfanfälle und Atemnot beobachtet. Die auftretenden histopathologischen Veränderungen zeigten bei beiden Rassen eine vorherrschende Axonopathie und Myelopathie. Jedoch betrafen sie beim Jack Russell Terrier nicht nur das Rückenmark, sondern waren im gesamten Gehirn zu finden. Während die Hereditäre Ataxie der Foxterrier einem monogenen autosomal rezessiven Erbgang folgt, schließt die vorliegende Studie eine monogene Vererbung für den Jack Russell Terrier aus und weist auf die Beteiligung von mehreren Genorten bis zu einem polygenen Erbgang hin. Weitere Studien sind sicherlich notwendig, um aufzuklären, ob die Hereditäre Ataxie bei den beiden genannten Terrierrassen wirklich unterschiedliche Erkrankungen sind.



## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die Hereditäre Ataxie der Jack Russell Terrier ist eine Gangstörung, die sich klinisch durch eine generalisierte Ataxie mit Hypermetrie und Spastizität darstellt. Histopathologisch ist sie eine Systemerkrankung des zentralen Nervensystems mit vorherrschender Axonopathie. In dieser Studie wurden neue klinische Symptome beobachtet, neue Erkenntnisse bezüglich der Diagnostik gewonnen und die bisher nur vermutete Erblichkeit nachgewiesen.

Die Gangstörungen begannen bei den 35 untersuchten, phänotypisch erkrankten Hunden mit 2 bis 9 Monaten. Klinisch traten zusätzlich zu den in der Literatur beschriebenen Symptomen Krampfanfälle vom Grand Mal-Typ bei 13 und Atemnot bei 7 Hunden auf. Weiterführende Untersuchungen, wie die Untersuchung von Blut und Liquor cerebrospinalis, Myelographie und Thekographie zur Darstellung des Kleinhirns zeigten keine Abnormitäten. Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose durch die in 9 Fällen durchgeführten histopathologischen Untersuchungen beweist, dass diese Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Klinik diagnostiziert werden kann und stellt somit die Grundlage für genetische Untersuchungen dar.

AEP zeigten deutliche Veränderungen bei 4 von 8 erkrankten Tieren. Es waren nur die Wellen I und II gut abgrenzbar. Die Wellen III bis V, deren Generatoren dem Corpus trapezoideum, dem Nucleus lemniscus lateralis und dem Colliculus caudalis zugeordnet werden, fehlten oder waren nicht eindeutig zu identifizieren. Dieses Phänomen wurde nur bei Jack Russell Terriern mit Hereditärer Ataxie gesehen und nicht bei 30 Hunden dieser Rasse mit anderen Erkrankungen. Abnormale AEP sind ein möglicher zusätzlicher Hinweis im Rahmen der in vivo-Diagnostik der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier.

Es bestand kein signifikanter Einfluss zwischen dem Auftreten der Hereditären Ataxie und dem Geschlecht, dem Haarkleid, der Fellfarbe, der Widerristhöhe, der Wurfgröße oder dem Inzuchtkoeffizient.

Mit Hilfe komplexer Segregationsanalysen an drei Pedigrees mit insgesamt 115 Jack Russell Terriern (27 phänotypisch erkrankte Jack Russell Terrier und 88 nicht betroffene Verwandte), wurden vier verschiedene Vererbungsmodi getestet: Mendel'sche Erbgänge, ein gemischtes Vererbungsmodell (ein Hauptgen und polygene Effekte), ein rein polygenes Modell, sowie ein Umweltmodell (keine Vererbung). Es konnte ein signifikanter Einfluss von erblichen Faktoren auf die Hereditäre Ataxie nachgewiesen werden. Ein polygenes Vererbungsmodell erklärt die Streuung der vorliegenden Daten am besten („maximum-likelihood“). Die Beteiligung eines Hauptgens konnte jedoch aufgrund der zu geringen Anzahl von untersuchten Hunden nicht ermittelt werden. Weitere Studien in dieser Richtung mit einer Erweiterung der Pedigrees sind dafür nötig.

Unsere Untersuchungen zeigten in der Klinik, der Histopathologie und der Erbgangsanalyse gewisse Unterschiede zwischen der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier und der Hereditären Ataxie der Foxterrier. Krampfanfälle und Atemnot sind nicht für die autosomal rezessiv vererbte Hereditäre Ataxie der Foxterrier bekannt. Histopathologische Veränderungen betreffen beim Foxterrier nur das Rückenmark. Weitere Studien, auch auf molekularbiologischer Ebene, müssten aufklären, ob es sich wirklich um identische Erkrankungen handelt.

## 7 SUMMARY

Annette Weißmann (2002)

### **Hereditary Ataxia in the Jack Russell Terrier – Clinical and Genetic Investigations**

The Hereditary Ataxia in the Jack Russell Terrier is characterized by a gait disturbance with symmetric generalized ataxia, hypermetric and spastic movements as seen in cervical lesions. Histopathology reveals a systemic disease of the central nervous system, predominantly a central axonopathy. In the present study new clinical symptoms were observed, new diagnostic findings investigated and the suspected heredity confirmed.

35 clinically affected dogs were examined. Gait abnormalities started at 2 to 9 months of age. In 13 dogs seizures occurred in addition to the already well described ataxia, 7 dogs developed respiratory distress. Further investigations, such as routine haematological and biochemical analyses, examination of the cerebrospinal fluid, myelography and computertomography (thecography to show cerebellar structures), revealed no abnormalities. Histopathology was performed on 9 of the examined dogs and confirmed the clinical diagnosis in all cases. Therefore, it is considered, that the disease can be recognized by clinical examinations, a necessary basis for genetic investigations.

Brainstem auditory evoked potentials were abnormal in 4 of 8 examined dogs. Only wave I and II could be detected. Waves III to V with the generators localized in the Corpus trapezoideum, the Nucleus lemniscus lateralis and the Colliculus caudalis, were absent. In a control group of 30 Jack Russell Terriers with other diseases than Hereditary Ataxia, no abnormalities in the brainstem auditory evoked potentials could

be measured. Abnormal brainstem auditory evoked potentials could support the clinical diagnosis of Hereditary Ataxia in Jack Russell Terriers.

There was no significant influence of sex, hair coat, hair color, withers size, number of puppies born and inbreeding coefficient on the occurrence of Hereditary Ataxia in the examined dog population.

Investigations regarding the mode of inheritance were performed by complex segregation analysis on 3 pedigrees with a total of 115 Jack Russell Terriers (27 clinically affected and 88 unaffected litter mates and ancestors). Four different modes of inheritance were tested: monogenic, mixed (major gene with polygenic variation), polygenic and environmental effects (without any genetic effects). A significant influence of genetic effects was shown. The polygenic model explained the Pedigree data best („maximum-likelihood“). Because of the small amount of examined dogs, a segregation of a major gene could not be excluded.

Our clinical examinations, histopathology and the segregation analysis revealed differences between the Hereditary Ataxia in the Jack Russell Terrier and the Hereditary Ataxia in the Fox Terrier. Seizures and respiratory distress are not known in the autosomal recessive hereditary ataxia in the Fox Terrier. Histopathological abnormalities are just seen in the spinal cord. Further investigations, also based on molecular genetic studies, are necessary to determine the pathogenesis of the Hereditary Ataxia in the Jack Russell Terrier and whether a major gene effect is responsible for the axonopathy.

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

AKAIKE, H. (1974):

A new look at the statistical model identification.

IEEE Trans. Autom. Control 19, 716-723

ALBOLIRAS, E.T., C. SHUB, M.R. GOMEZ, W.D. EDWARDS, D.J. HAGLER, G.S. REEDER, J.B. SEWARD u. A.J. TAJIK (1986):

Spectrum of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: Clinical electrocardiographic and echocardiographic observations.

Am. J. Cardiol. 58, 518-524

ANDERMANN, E., G.M. REMILLARD, C. GOYER, L. BLITZER, F. ANDERMANN u. A. BARBEAU (1976):

Genetic and family studies in Friedreich's ataxia.

Can. J. Neurol. Sci. 3, 287-301

BABCOCK, M., D. DE SILVA, R. OAKS, S. DAVIS-KAPLAN, S. JIRALERSPONG, L. MONTERMINI, M. PANDOLFO u. J. KAPLAN (1997):

Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin.

Science 276,1709-1712

BJÖRK, G., S. DYRENDAHL u. S.-E. OLSSON (1957):

Hereditary Ataxia in Smooth-haired Fox Terriers.

Vet. Rec. 69, 871-876

BJÖRCK G., W. MAIR, S.-E. OLSSON u. P. SOURANDER (1962):

Hereditary Ataxia in Fox Terriers.

Acta Neuropathol. (Berl.) Suppl. 1, 45-48

BODENHAMER, R.D., J.F. HUNTER u. P.J. LUTTGEN (1985):

Brainstem auditory evoked responses in the dog.

Am. J. Vet. Res. 46, 1787-1792

BONNEY, G.E. (1984):

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

Regressive models.

Am. J. Med. Gen. 18, 731-749

BONNEY, G.E. (1986):

Regressive logistic models for familial disease and other binary traits.

Biometrics 42, 611-625

BONNEY, G.E. (1992):

Compound regressive models for family data.

Hum. Hered. 42, 28-41

BUCHWALD, J.S. u. C.M. HUANG (1975):

Far-field acoustic response: Origins in the cat.

Science 189, 382-384

BRADLEY, J.L., J.C. BLAKE, S. CHAMBERLAIN, P.K. THOMAS, J.M. COOPER u.

A.H. SHAPIRA (2000):

Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in Friedreich's ataxia.

Hum. Mol. Genet. 9, 275-282.

BRAUND, K.G. (1994):

Clinical Syndroms in Veterinary Neurology, 2<sup>nd</sup> Edition.

Mosby-Year Book, Inc., Missouri, USA, S. 144, 364

CAMPUZANO, V., L. MONTERMINI, M.D. MOLTO, L. PIANESE, M. COSSEE, F. CAVALCANTI, E. MONROS, F. RODIUS, F. DUCLOS, A. MONTICELLI, F. ZARA, J. CANIZARES, H. KOUTNIKOVA, S. BIDICHANDANI, C. GELLERA, A. BRICE, P. TROUILLAS, G. DE MICHELE, A. FILLA, R. DE FRUTOS, F. PALAU, P.I. PATEL, S. DIDONATO, J.L. MANDEL, S. COCOZZA, M. KOENIG u. M. PANDOLFO (1996):  
Friedreich's Ataxie: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion.

Science 271, 1423-1427

CAMPUZANO, V., L. MONTERMINI, Y. LUTZ, L. COVA, C. HINDELANG, S. JIRALERSPONG, Y. TROTTIER, S.J. KISH, B. FAUCHEUX, P. TROUILLAS, F.J. AUTHIER, A. DURR, J.L. MANDEL, A. VESCOVI, M. PANDOLFO u. M. KOENIG (1997):

Frataxin is reduced in Friedreich ataxia patients and is associated with mitochondrial membranes.

Hum. Mol. Genet. 6, 1771-1780

CHIAPPA, K.H. (1990):

Brainstem Auditory Evoked Potentials: Interpretation.

Evoked Potentials in Clinical Medicine, 2<sup>nd</sup> Edition

New York: Raven Press, New York, USA, S. 223-285

CHRISMAN, C.L. (1991):

Problems in small animal neurology; 2<sup>nd</sup> Edition.

Verlag Lea & Febinger, Philadelphia, USA, S. 347

COLLETTI, V., V. SITTONI, C. CROSARA, A. FIASCHI u. G. ZIVELONGHI (1983):

BSE abnormalities in patients with spino-cerebellar degeneration.

Clin. otolaryngol. 8, 257-61

DAVIS, S.L., M.J. AMINOFF u. B.O. BERG (1985):

Brain-stem auditory evoked potentials in children with brain-stem or cerebellar dysfunction.

Arch. Neurol. 42, 156-160

DE PABLOS, C., J. BERCIANO u. J. CALLEJA (1991):

Brainstem-auditory evoked potentials and blink reflex in Friedreich's ataxia.

J. Neurol. 238, 212-216

ELSTON, R.C. (1980):

Segregation analyses.

Adv. Hum. Genet., 11, 63-120

ELSTON, R.C. (1989a):

Detection of Major Genes by Segregation Analysis.

40. Jahrestagung der EVT, Dublin, 27.8. – 31.8.1989

ELSTON, R.C. (1989b):

Models for Discrimination between Alternative Modes of Inheritance

Advances in Statistical Methods for Genetic Improvement of Livestock (Eds.: Gianola, D. u. K. Hammond).

Springer Verlag, Berlin, S. 41-55

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

The Elston-Stewart Algorithm for Continuous Genotypes and Environmental Factors.

Hum. Hered. 42, 16-27

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

A general model for the genetic analysis of pedigree data.

Hum. Hered. 21, 523-542



FCI-STANDARD NR. 339 / 22.06.2001 / D

Parson Russell Terrier.

Fédération Cynologique Internationale, Belgien

FCI-STANDARD NR. 345 / 31.08.2001 / D

Jack Russell Terrier.

Fédération Cynologique Internationale, Belgien

FINOCCHIARO, G., G. BAIIO, P. MICOSSI, G. POZZA u. S. DI DONATO (1988):

Glucose metabolism alterations in Friedreich's ataxia.

Neurology 38, 1292-1296

FISCHER, A., u. G. OBERMAIER (1994)

Brainstem Auditory-Evoked Potentials and Neuropathologic Correlates in 26 Dogs With Brain Tumors.

J. Vet. Intern. Med. 8, 363-369

FOGLE, B. (1999):

Die BLV Enzyklopädie der Hunde, 2. Auflage.

BLV Verlagsgesellschaft mbH, München, S. 180

FUJITA M, M. HOSOKI u. M. MIYAZAKI(1981):

Brainstem auditory evoked responses in spinocerebellar degeneration and Wilson disease.

Ann. Neurol. 9, 42-47

GEOFFROY, G., A. BARBEAU, G. BRETON, B. LEMIEUX, M. AUBE, C. LEGER u.

J.P. BOUCHARD (1976):

Clinical description and roentgenologic evaluation of patients with Friedreich's ataxia.

Can. J. Neurol. Sci. 3, 279-286

HALLER, M. (1994):

Jack-Russell-Terrier, 2. Auflage.

Verlag Paul Parey, Hamburg, S. 9-19

HARDING, A.E. (1981):

Friedreich's ataxia: A clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features.

Brain 104, 589-620

HARDING, A.E. (1983):

Classification of the hereditary ataxias and paraplegias.

Lancet 1, 1151-1155

HARDING, A.E. (1987):

Degenerative ataxic disorders: still perplexing.

Br. Med. J. 295, 1223-1224

HARDING, A.E., u. R.L. HEWER (1983):

The heart disease of Friedreich's ataxia: A clinical and electrocardiographic study of 115 patients, with an analysis of serial electrocardiographic changes in 30 patients.

Q. J. Med. 208, 489-502

HARTLEY, W.J., u. A.C. PALMER (1973):

Ataxia in Jack Russell Terriers.

Acta Neuropathol. (Berl.) 26, 71-74

HOFMANN, U. (2000):

Umweltbedingte und genetische Einflüsse auf Merkmale der Leistungsprüfung beim Koppelgebrauchshund Border Collie.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

HOTH, S., u. T. LENARZ (1994):

Elektrische Reaktions-Audiometrie.

Springer Verlag, Berlin

HUGHES, J.T., B. BROWNELL u. R.L. HEWER (1968):

The peripheral sensory pathway in Friedreich's ataxia: An examination by light and electron microscopy of the posterior nerve roots, posterior root ganglia, and peripheral sensory nerves in cases of Friedreich's ataxia.

Brain 91, 803-818

ILLARIOSHKIN, S.N., P.A. FEDIN, I.A. IVANOVA-SMOLENSKAIA u. O.I. SOLOV'EV (1992):

Brain stem auditory evoked potentials in spinocerebellar degeneration.

Zh. Nevropatol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova 92, 22-27

JEWETT, D.L. (1970):

Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat.

Neurophysiol. 28, 609-618

JITPIMOLMARD, S., J. SMALL, R.H. KING, J. GEDDES, P. MISRA, J. MCLAUGHLIN, J.R. MUDDLE, M. COLE, A.E. HARDING u. P.K. THOMAS (1993):

The sensory neuropathy of Friedreich's ataxia: an autopsy study of a case with prolonged survival.

Acta Neuropathol. (Berlin) 86, 29-35

JOUET, M., A. ROSENTHAL, G. ARMSTRONG, J. MAC FARLANE, R. STEVENSON, J. PATERSON, A. METZENBERG, V. INONASESCU, K. TEMPLE u. S. KENWRICK (1994):

X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene.

Nat. Genet. 7, 402

JURASCHKO, K. (2000):

Populationsgenetische Untersuchung der kongenitalen Taubheit beim Dalmatiner.

Hannover, Tierärztl. Hochsch., Diss.

KNEZEVIC, W., u. E.G. STEWART-WYNNE (1985):

Brainstem auditory evoked responses in hereditary spinocerebellar ataxias.

Clin. Exp. Neurol. 21, 149-155

KOUTNIKOVA H., V. CAMPUZANO, F. FOURY, P. DOLLE, O. CAZZALINI u. M. KOENIG (1997):

Studies of human, mouse and yeast homologues indicate a mitochondrial function for frataxin.

Nat. Genet. 16, 345-351

LAMARCHE, J.B., B. LEMIEUX u. H.B. LIEU (1984):

The neuropathology of typical Friedreich's ataxia in Quebec.

Can. J. Neurol. Sci. Suppl. 11, 592-600

MEIJ, B.P., A.J. VENKER-VAN HAAGEN u. W.E. VAN DEN BROM (1992):

Relationship between latency of brainstem auditory-evoked potentials and head size in dogs.

Vet. Q. 14, 121-126

MONTERMINI, L., A. RICHTER, K. MORGAN, C.M JUSTICE, D. JULIEN, B. CASTELLOTTI, J. MERCIER, J. POIRIER, F. CAPOZZOLI, J.P. BOURCHARD, B. LEMIEUX, J. MATHIEU, M. VANASSE, M.H. SENI, G. GRAHAM, F.ANDERMANN, E. ANDERMANN, S.B. MELANCON, B.J. KEATS, S. DI DONATO u. M. PANDOLFO (1997):

Phenotypic variability in Friedreich ataxia: role of the associated GAA triplet repeat expansion.

Ann. Neurol. 41, 675-682

MUNRO, K.J., J.N. SHIU u. C.L. COX (1997):

The effect of head size on the auditory brainstem response for two breeds of dog.

Br. J. Audiol. 31, 309-314

NICHOLAS, F.W. (1984):

Simple segregation analysis: A review of the methodology.

Anim. Breed. Abstr. 52, 555-562

NICKEL, R., A. SCHUMMER u. E. SEIFERLE (1992):

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV, 3. Auflage.

Verlag Paul Parey, Berlin u. Hamburg, S. 470-472

NICOLET VIKING IV D (1999):

MASTER USER'S GUIDE: Evoked Potential Studies.

Nicolet EME GmbH, Kleinostheim

OPTI-MATE Version 3.3: Ein Management-Programm zur Minimierung der Inzucht in gefährdeten Populationen (1999).

Institut für Tierzucht und Vererbungsforschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Hannover

ORR, H.T., M. CHUNG, S. BANFI, T.J. KWIATKOWSKI, A. SERVADIO, A.L. BEAUDET, A.E. MC CALL, L.A. DUVICK, L.P. RANUM u. H.Y. ZOGHBI (1993):  
Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1.  
Nat. Genet. 4, 221-226

OUVRIER, R.A., J.G. MCLEOD u. T.E. CONCHIN (1982):  
Friedreich's ataxia - early detection and progression of peripheral nerve abnormalities.  
J. Neurol. Sci. 55, 137-145

PANDOLFO, M., u. L. MONTERMINI (1998):  
Molecular Genetics of the Hereditary Ataxias.  
Adv. Genet. 38, 49-67

PLUMMER, D.B. (1995):  
Jack Russell Terrier, 2. Auflage.  
Kynos Verlag Dr. Dieter Fleig GmbH, Mürlenbach/Eifel, S. 9-13

PONCELET, L., A. COPPENS u. P. DELTENRE (2000):  
Brainstem Auditory Evoked Potential Wave I Latency-Intensity Function in Normal Dalmatian and Beagle Puppies.  
J. Vet. Intern. Med. 14, 424-428

POOK, H.A., u. J.E. STEISS (1990):  
Correlation of brain stem auditory evoked responses with cranium size and body weight of dogs.  
Am. J. Vet. Res. 51, 1779-1783

REETZ I., M. STECKER u. W. WEGNER (1977):  
Audiometric findings in dachshunds (merle gene carriers).  
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 84, 273-277

ROSSI, G.T, u. R.H. BRITT (1984):

Effects of hypothermia on the cat brain-stem auditory evoked response.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 57, 143-155

S.A.G.E. (1997):

Statistical Analysis for Genetic Epidemiology, Release 3.0.

Computer program package available from the Department of Epidemiology and Biostatistics, Rammelkamp Center for Education and Research, Metro Health Campus, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

SAS INSTITUTE INC (2001):

Statistical Analysis System; Version 8.2.

Cary, NC, USA, SAS Institute Inc.

SCHÖLS, L., O. RIESS, G. AMOIRIDIS, A. RIESS, H. PRZUNTEK u. J.T. EPPLEN (1997):

Genetische Diagnostik, Klassifikation und klinische Krankheitsentitäten hereditärer Ataxien.

Fortschr. Neurol. Psychiatr. 65, 79-89

SCHOENLE, E.J., E.J. BOLTSHAUSER, S. BAEKKESKOV, M. LANDIN OLSSON, T. TORRESANI u. A. VON FELTEN (1989):

Preclinical and manifest diabetes mellitus in young patients with Friedreich's ataxia: No evidence of immune process behind the islet cell destruction.

Diabetologia 32, 378-381

SHIU, J.N., K.J. MUNRO u. C.L. COX (1997):

Normative auditory brainstem response data for hearing threshold and neurological diagnosis in the dog.

J. Small Anim. Pract. 38, 103-107

SIMON, D.L. (1999):

Better decisions in conservation of farm animal genetic resources by use of international sources of information.

Q. Bull. Int. Ass. Agr. 114, 59-65

SIMS, M.H., u. R.E. MOORE (1984):

Auditory-evoked response in the clinically normal dog: Early latency components.

Am. J. Vet. Res. 45, 2019-2027

SMITH, D.I., u. J.H. MILLS (1989):

Anaesthesia effects: auditory brain-stem response.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 72, 422-428

STEFFEN, F., u. A. JAGGY (1998):

Taubheit und ihre Diagnose bei Hund und Katze.

Schweiz. Arch. Tierheilkd. 140, 397-404

STEISS, J.E., N.R. COX, u. J.T. HATHCOCK (1994):

Brain Stem Auditory-Evoked Response Abnormalities in 14 Dogs With Confirmed Central Nervous System Lesions.

J. Vet. Intern. Med. 8, 293-298

STRAIN, G.M. (1992):

Brainstem Auditory Evoked Potentials in Veterinary Medicine.

Br. Vet. J. 148, 275-277

STRAIN, G.M. (1996):

Deafness prevalence and associated phenotypic markers in dogs with high risk.

J. Vet. Intern. Med. 10, 190



SUMMERS, B.A., J.F. CUMMINGS u. A. DE LAHUNTA (1995):

Veterinary Neuropathology.

Mosby-Year Book, Inc., Missouri, USA, S. 321-322

TOKURIKI, M., K. MATSUNAMI u. Y. UZUKA (1990):

Relative effects of xylazine-atropine, xylazine-atropine-ketamine, and xylazine-atropine-pentobarbital combinations and time-course effects of the latter two combinations on brain stem auditory-evoked potentials in dogs.

Am. J. Vet. Res., 51, 97-102

VAN DER BEEK, S., A.L.J. NIELEN, Y.H. SCHUKKEN, E.W. BRASKAMP (1999):

Evaluation of genetic, common-litter, and within-litter effects on preweaning mortality in a birth cohort of puppies.

Am. J. Vet. Res., 60, 1106-1110

WALDVOGEL, D., P. VAN GLEDEREN u. M. HALLETT (1998):

Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia.

Ann. Neurol. 46, 123-125

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

Lexikon der Veterinärmedizin, 4. Auflage.

Enke Verlag, Stuttgart, S. 121

WINTER, R.M., A.E. HARDING, M. BARAITSER u. M.B. BRAVERY (1981):

Intrafamilial correlation in Friedreich's ataxia.

Clin. Genet. 20, 419-427

YOKOYAMA, J., M. AOYAGI, T. SUZUKI, T. KIREN u. Y. KOIKE (1994):

Three frequency component waveforms of auditory evoked brainstem response in spinocerebellar degeneration.

Acta Otolaryngol. Suppl. 511, 52-55

**9 ANHANG**

**Abbildung 13: Neurologischer Untersuchungsgang**

<b>NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG</b>		Klinik Nummer: .....																																																																																			
Besitzer: .....		Datum:.....																																																																																			
Rasse .....	Alter.....	Geschlecht.....																																																																																			
<p>1. <b>Bewusstsein:</b> normal / Apathie - Stupor – Koma _____</p> <p>2. <b>Verhalten:</b> normal / abnormal _____</p> <p>3. <b>Krampfanfälle:</b> fokal / generalisiert / Status epilepticus _____</p> <p>4. <b>Haltung:</b> normal / abnormal: Kopfschiefhaltung rechts - links; gestreckte Kopf-Halshaltung; Paraplegie; Tetraplegie _____</p> <p>5. <b>Gang:</b> normal / abnormal: Tetraparese; Paraparese; generalisierte Ataxie; Ataxie Hinterextremität; vestibuläre Ataxie; Drangwandern; Dysmetrie; Hypermetrie; Hypometrie; Kreisbewegungen rechts / links _____</p>																																																																																					
<p><b>6. Gehirnnerven</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><i>links</i></td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><i>rechts</i></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ II Sehen _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Drohreflex _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Wattebausch _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ II + III Pupillen _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Stimulation linkes Auge _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Stimulation rechtes Auge _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ II Fundus _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ III, IV, VI Strabismus _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Nystagmus _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ V Sensibilität _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ V Kaumuskeln _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ V Kiefertonus _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ VII Facialis (Mimik) _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ V, VII Lidreflex _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ V, VII Kornealreflex _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ IX, X Schlucken _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ X Sensibilität (Ohr) _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ XI Halsmuskeln _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ XII Zunge _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Otoskopie _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Augenhintergrund _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> </table>		<i>links</i>	<i>rechts</i>	_____ II Sehen _____	_____	_____ Drohreflex _____	_____	_____ Wattebausch _____	_____	_____ II + III Pupillen _____	_____	_____ Stimulation linkes Auge _____	_____	_____ Stimulation rechtes Auge _____	_____	_____ II Fundus _____	_____	_____ III, IV, VI Strabismus _____	_____	_____ Nystagmus _____	_____	_____ V Sensibilität _____	_____	_____ V Kaumuskeln _____	_____	_____ V Kiefertonus _____	_____	_____ VII Facialis (Mimik) _____	_____	_____ V, VII Lidreflex _____	_____	_____ V, VII Kornealreflex _____	_____	_____ IX, X Schlucken _____	_____	_____ X Sensibilität (Ohr) _____	_____	_____ XI Halsmuskeln _____	_____	_____ XII Zunge _____	_____	_____ Otoskopie _____	_____	_____ Augenhintergrund _____	_____	<p><b>7. Haltungs- und Stellreaktionen</b></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><i>links</i></td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><i>rechts</i></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Hüpfen _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ vorne _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ hinten _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Korrekturreaktion _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ vorne _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ hinten _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Schubkarren _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ mit Visus _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Halsextension _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Tischkantenprobe _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ optisch _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ taktil _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Hemiwalking _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ vorne _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ hinten _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Aufrichtung _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Unterstützung _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">_____ Nackenreaktion _____</td> <td style="padding: 5px;">_____</td> </tr> </table>		<i>links</i>	<i>rechts</i>	_____ Hüpfen _____	_____	_____ vorne _____	_____	_____ hinten _____	_____	_____ Korrekturreaktion _____	_____	_____ vorne _____	_____	_____ hinten _____	_____	_____ Schubkarren _____	_____	_____ mit Visus _____	_____	_____ Halsextension _____	_____	_____ Tischkantenprobe _____	_____	_____ optisch _____	_____	_____ taktil _____	_____	_____ Hemiwalking _____	_____	_____ vorne _____	_____	_____ hinten _____	_____	_____ Aufrichtung _____	_____	_____ Unterstützung _____	_____	_____ Nackenreaktion _____	_____
<i>links</i>	<i>rechts</i>																																																																																				
_____ II Sehen _____	_____																																																																																				
_____ Drohreflex _____	_____																																																																																				
_____ Wattebausch _____	_____																																																																																				
_____ II + III Pupillen _____	_____																																																																																				
_____ Stimulation linkes Auge _____	_____																																																																																				
_____ Stimulation rechtes Auge _____	_____																																																																																				
_____ II Fundus _____	_____																																																																																				
_____ III, IV, VI Strabismus _____	_____																																																																																				
_____ Nystagmus _____	_____																																																																																				
_____ V Sensibilität _____	_____																																																																																				
_____ V Kaumuskeln _____	_____																																																																																				
_____ V Kiefertonus _____	_____																																																																																				
_____ VII Facialis (Mimik) _____	_____																																																																																				
_____ V, VII Lidreflex _____	_____																																																																																				
_____ V, VII Kornealreflex _____	_____																																																																																				
_____ IX, X Schlucken _____	_____																																																																																				
_____ X Sensibilität (Ohr) _____	_____																																																																																				
_____ XI Halsmuskeln _____	_____																																																																																				
_____ XII Zunge _____	_____																																																																																				
_____ Otoskopie _____	_____																																																																																				
_____ Augenhintergrund _____	_____																																																																																				
<i>links</i>	<i>rechts</i>																																																																																				
_____ Hüpfen _____	_____																																																																																				
_____ vorne _____	_____																																																																																				
_____ hinten _____	_____																																																																																				
_____ Korrekturreaktion _____	_____																																																																																				
_____ vorne _____	_____																																																																																				
_____ hinten _____	_____																																																																																				
_____ Schubkarren _____	_____																																																																																				
_____ mit Visus _____	_____																																																																																				
_____ Halsextension _____	_____																																																																																				
_____ Tischkantenprobe _____	_____																																																																																				
_____ optisch _____	_____																																																																																				
_____ taktil _____	_____																																																																																				
_____ Hemiwalking _____	_____																																																																																				
_____ vorne _____	_____																																																																																				
_____ hinten _____	_____																																																																																				
_____ Aufrichtung _____	_____																																																																																				
_____ Unterstützung _____	_____																																																																																				
_____ Nackenreaktion _____	_____																																																																																				

### 8. Spinale Reflexe

#### Vordergliedmassen

*links* \_\_\_\_\_ *rechts* \_\_\_\_\_

Extensor carpi radialis  
\_\_\_\_\_ C7 - Th1 \_\_\_\_\_

Flexor  
\_\_\_\_\_ C6 - Th2 \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ Pannikulus \_\_\_\_\_

Perineal (S1-S3) \_\_\_\_\_

Bulbourethral (S1-S3) \_\_\_\_\_

Vulvourethral (S1-S3) \_\_\_\_\_

gekreuzter Extensor-Flexorreflex \_\_\_\_\_

Massenreflex \_\_\_\_\_

Shiff-Sherrington \_\_\_\_\_

#### 9. Sensibilität

Hyperästhesie \_\_\_\_\_

Analgesiezone \_\_\_\_\_

Hypalgesie \_\_\_\_\_

Oberflächensensibilität \_\_\_\_\_

Tiefenschmerz vorne rechts \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_

hinten rechts \_\_\_\_\_ links \_\_\_\_\_

#### Hintergliedmassen

*links* \_\_\_\_\_ *rechts* \_\_\_\_\_

Patellarreflex  
\_\_\_\_\_ L2- L4 \_\_\_\_\_

Tibialis cranialis  
\_\_\_\_\_ L4 - L7 \_\_\_\_\_

Flexor  
\_\_\_\_\_ L2 - S3 \_\_\_\_\_

**Abbildung 14: Fragebogen für Tierbesitzer von erkrankten Tieren**

Ihre Adresse

Name:

Ort:

Tel.nr.:

Ihr erkranktes Tier

Name:

Täto.nr.:

Reg.nr.:

Geb.datum:

Klinik für kleine Haustiere  
Tierärztliche Hochschule Hannover  
z.Hd. A. Weißmann od. Prof. Tipold  
Bischofsholer Damm 15 – Haus-Nr. 116

30173 Hannover

**Fragebogen für Tierbesitzer von an Hereditärer Ataxie erkrankter Tiere:**

1. In welchem Alter ging das Tier in Ihren Besitz über?  
 Im Alter von \_\_\_\_\_ Monaten / Wochen.  
 Besitz seit der Geburt
2. In welchem Alter traten die ersten Symptome auf? Im Alter von  
 2 Monaten  3 Monaten  4 Monaten  5 Monaten  6 Monaten  7 Monaten.
3. Welche Symptome sind Ihnen zuerst aufgefallen?  
 Zusammenknicken in den Hinterbeinen  
 verstärktes Zittern  
 wackeliger Gang  
 unkontrollierte Bewegungen  
 Konditionsschwäche (das Tier hat nicht mehr die gleiche Ausdauer)  
 stehschrittartiges Gangbild  
 \_\_\_\_\_
4. Wie war der weitere zeitliche Verlauf? Verschlimmerte sich die Gangstörung?  
 permanentes Auftreten der Gangstörung  
 Auftreten der Gangstörung in Schüben  
 erstmaliges Auftreten von Krampfanfällen im Alter von \_\_\_\_\_ Monaten  
 erstmaliges Auftreten von Atemnot im Alter von \_\_\_\_\_ Monaten
5. Wurde die Gangstörung tierärztlich untersucht? Bei welchem/er Tierarzt/Tierärztin?  
 nein  ja Tierarzt/Tierärztin:  
Name:  
Straße:  
Ort:  
Tel.nr.:

6. Falls das Tier tot sein sollte, was war die Ursache?
- Datum: \_\_\_\_\_
  - Euthanasie auf Grund der  Hereditären Ataxie  
 einer anderen Erkrankung: \_\_\_\_\_
  - Unfall
  - andere Ursache: \_\_\_\_\_
7. Was war die Hauptursache für die Euthanasie auf Grund der Hereditären Ataxie?
- Zunahme der Krampfanfälle  
Wie häufig in welchem Zeitraum: \_\_\_\_\_
  - es traten vermehrt Verletzungen auf Grund der Bewegungsstörung auf  
welche Verletzungen: \_\_\_\_\_
  - Zunahme der Atemnot (der Hund „bekam keine Luft mehr“)
  - anderer Grund: \_\_\_\_\_

Für weitere Anmerkungen möchte ich Sie bitten, den Platz auf der Rückseite dieses Schreibens zu nutzen.

**Tabelle 26: Diagnostik der Hereditären Ataxie der 35 erkrankten Einzeltiere:  
Art und Häufigkeit der weiterführenden Untersuchungen**

Tier- num- mer	weiterführende Untersuchungen								
	neuro- logische US	Blut- US	Rönt- gen- US*	LCS	Myelo- graphie	CT (Theko- graphie)	AEP	Sek- tion	Fe- US
1	x	x		x					
2	x	x	x					x	
3	x		x					x	
4	x	x	x						
5	x	x	x						
6	x	x	x						
7	x	x	x						
8	x								
9	x						x		
10	x						x	x	
11	x								
12	x	x					x		
13	x	x	x	x	x	x	x	x	x
14	x	x	x						
15	x	x	x				x		
16	x	x	x	x	x			x	
17	x	x	x						
18	x								
19	x								
20	x	x	x						
21	x								
22	x	x						x	
23	x								
24	x								
25	x							x	
26	x							x	
27	x	x	x	x	x	x			
28	x	x	x	x	x	x		x	x
29	x	x	x	x	x	x	x		
30	x	x	x						
31	x	x							
32	x	x							
33	x	x	x	x	x	x	x		
34	x	x	x				x		
35	x	x	x	x	x				
<b>Gesamt</b>	<b>35</b>	<b>23</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>2</b>

US: Untersuchung; \*: nativ, Wirbelsäule; LCS: Liquor cerebrospinalis; CT: Computertomographie; AEP: Akustisch Evozierte Potentiale; Fe-US: durchgeführte US auf Eisenakkumulation in repräsentativen Gewebeproben; x: durchgeführte US

Tabelle 27: Symptome und Euthanasiealter der einzelnen erkrankten Tiere

Nukleus- familie	Anzahl		Tier- num- mer	Beginn der Symptome			Alter bei Euthanasie (Monate)
	Welpen (m / w)	erkrankte Tiere (m / w)		Ataxie (Monate)	Krampf- anfälle (Monate)	Atemnot (Monate)	
1	7 / 1	3 / 0	1	5	7	-	7
			2	7	11	11	19
			3	6	-	8	8
2	1 / 3	0 / 3	4	5	9	7	10
			5	2	-	-	3
			6	3	-	-	8
3	3 / 2	1 / 2	7	3	-	-	4
			8	4	-	-	5
			9	7	-	-	lebt
4	1 / 3	1 / 1	10	3	-	-	19
			11	3	6	6	12
5	5 / 1	3 / 0	12	9	-	11	?
			13	2	18	-	18
			14	3	6	-	lebt
6	3 / 3	1 / 2	15	5	-	-	9
			16	6	-	-	29
			17	6	8	8	25
7	4 / 4	0 / 2	18	4	-	-	lebt
			19	3	?	?	?
8	5 / 4	3 / 1	20	4	7	9	27
			21	6	8	-	42
			22	6	-	-	42
			23	4	4	-	4
9	2 / 2	? / 1	24	?	?	?	?
10	1 / 4	1 / 1	25	4	-	-	11
			26	5	-	-	11
11	2 / 3	1 / ?	27	4	-	-	31
Einzelfälle ohne Pedigree		0 / 1	28	3	12	-	13
		1 / 0	29	7	9	-	13
		1 / 0	30	2	-	-	lebt
		1 / 0	31	2	11	-	lebt
		0 / 1	32	3	-	-	lebt
		0 / 1	33	6	-	-	13
		1 / 0	34	4	-	-	lebt
	0 / 1	35	?	-	-	15 Jahre	
Durchschnittsalter (Monate) (ohne Hund 35)				4,4	8,9	8,6	16,0
Standardabweichung (Monate) (ohne Hund 35)				1,8	3,5	1,9	11,3

m / w = männlich / weiblich

? = keine Information vorhanden

- = kein Auftreten des entsprechenden Symptoms

lebt = zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie noch lebende erkrankte Tiere

**Tabelle 28: AEP-Darstellung der 30 Jack Russell Terrier, die nicht an der Hereditären Ataxie erkrankt sind (Referenzgruppe)**

Tier	Alter (Monate)	I (Lat ms) li / re	III (Lat ms) li / re	V (Lat ms) li / re	I – III (IPI Lat ms) li / re	III – V (IPI Lat ms) li / re	I – V (IPI Lat ms) li / re
1 (N)	3	2,26 / 2,20	3,86 / 3,72	5,44 / 5,12	1,60 / 1,52	1,58 / 1,40	3,18 / 2,92
2 (N)	4	2,28 / 2,24	3,60 / 3,70	5,00 / 5,12	1,32 / 1,46	1,40 / 1,42	2,72 / 2,88
3 (W)	5	1,94 / 1,98	3,26 / 3,32	4,24 / 4,28	1,32 / 1,34	0,98 / 0,96	2,30 / 2,30
4 (W)	6	1,94 / 1,94	3,34 / 3,42	4,38 / 4,34	1,40 / 1,48	1,04 / 0,92	2,44 / 2,40
5 (W)	8	1,94 / 1,94	3,30 / 3,24	4,18 / 4,24	1,36 / 1,30	0,88 / 1,00	2,24 / 2,30
6 (N)	12	1,96 / 1,98	3,46 / 3,44	4,68 / 4,66	1,50 / 1,46	1,22 / 1,22	2,72 / 2,68
7 (W)	13	1,98 / 1,92	3,28 / 3,20	4,30 / 4,24	1,30 / 1,28	1,02 / 1,04	2,32 / 2,32
8 (W)	17	1,88 / 1,96	3,24 / 3,36	4,20 / 4,32	1,36 / 1,40	0,96 / 0,96	2,32 / 2,36
9 (N)	17	2,14 / 2,12	3,84 / 3,74	5,34 / 5,44	1,70 / 1,62	1,50 / 1,70	3,20 / 3,32
10 (W)	19	1,88 / 1,90	3,20 / 3,20	4,18 / 4,14	1,32 / 1,30	0,98 / 0,94	2,30 / 2,24
11 (W)	21	2,02 / 1,96	3,28 / 3,32	4,22 / 4,18	1,26 / 1,36	0,94 / 0,86	2,20 / 2,22
12 (N)	24	2,00 / 2,04	3,58 / 3,64	4,66 / 4,86	1,58 / 1,60	1,08 / 1,22	2,66 / 2,82
13 (W)	24	2,10 / 2,04	3,44 / 3,30	4,38 / 4,86	1,34 / 1,26	0,94 / 1,16	2,28 / 2,42
14 (N)	31	1,90 / 2,00	3,26 / 3,38	4,38 / 4,36	1,36 / 1,38	1,12 / 0,98	2,48 / 2,36
15 (W)	32	2,04 / 2,06	3,14 / 3,16	4,36 / 4,38	1,10 / 1,10	1,22 / 1,22	2,32 / 2,32
16 (W)	37	1,96 / 2,00	3,64 / 3,66	4,70 / 4,84	1,68 / 1,66	1,06 / 1,18	2,74 / 2,84
17 (W)	43	2,06 / 2,06	3,46 / 3,44	4,46 / 4,46	1,40 / 1,38	1,00 / 1,02	2,40 / 2,40
18 (W)	57	1,98 / 2,06	3,00 / 3,10	4,26 / 4,34	1,02 / 1,04	1,26 / 1,24	2,28 / 2,28
19 (N)	65	1,96 / 1,98	3,40 / 3,32	4,46 / 4,46	1,44 / 1,34	1,06 / 1,14	2,50 / 2,48
20 (W)	68	1,98 / 2,00	3,08 / 3,06	4,34 / 4,36	1,10 / 1,06	1,26 / 1,30	2,36 / 2,36
21 (W)	70	1,92 / 2,02	3,50 / 3,44	4,34 / 4,30	1,58 / 1,42	0,84 / 0,86	2,42 / 2,28
22 (N)	73	2,12 / 2,16	3,74 / 3,70	4,82 / 4,80	1,62 / 1,54	1,08 / 1,10	2,70 / 2,64
23 (W)	78	1,94 / 2,00	3,00 / 3,06	4,22 / 4,22	1,06 / 1,06	1,22 / 1,16	2,28 / 2,22



24 (N)	91	2,04 / 2,04	3,76 / 3,80	5,08 / 5,14	1,72 / 1,76	1,32 / 1,34	3,04 / 3,10
25 (N)	93	1,96 / 2,00	3,30 / 3,36	4,44 / 4,78	1,34 / 1,36	1,14 / 1,42	2,48 / 2,78
26 (W)	97	2,12 / 2,12	3,84 / 3,90	5,00 / 5,06	1,72 / 1,78	1,16 / 1,16	2,88 / 2,94
27 (N)	100	1,92 / 1,96	3,36 / 3,24	4,04 / 3,94	1,44 / 1,28	0,68 / 0,70	2,12 / 1,98
28 (W)	118	2,12 / 2,08	3,46 / 3,10	4,52 / 4,74	1,34 / 1,02	1,06 / 1,64	2,40 / 2,66
29 (N)	121	2,10 / 2,16	3,76 / 4,20	5,32 / 5,52	1,66 / 2,04	1,56 / 1,32	3,22 / 3,36
30 (W)	137	2,06 / 2,16	3,44 / 3,42	4,70 / 4,90	1,38 / 1,26	1,26 / 1,48	2,64 / 2,74
Mittelwert		2,02 / 2,04	3,43 / 3,43	4,55 / 4,60	1,41 / 1,40	1,13 / 1,17	2,54 / 2,56
S		0,10 / 0,09	0,25 / 0,27	0,38 / 0,41	0,20 / 0,23	0,21 / 0,23	0,31 / 0,34

N = Messung im narkotisierten Zustand  
 W = Messung im Wachzustand  
 S = Standardabweichung  
 re / li = Messung der rechten bzw. linken Hörbahn

**Tabelle 29: Behandlungsursachen der 30 Jack Russell Terrier der AEP-Referenzgruppe**

Grund der Behandlung	Anzahl
Magen-Darm-Erkrankung (Entzündung, Fremdkörper, Intoxikation)	6
Trauma / Fraktur	5
Augenerkrankung	5
Diskusprolaps	3
Patella - Luxation	2
Kastration	2
Zahnerkrankung	2
Bissverletzung	2
Staupe-Verdacht	2
Mammatumor	1
Gesamt	30

**Abbildung 15: Fragebogen für Jack Russell Terrier-Besitzer der Tierärztlichen Hochschule Hannover bzw. der Züchterwelpen**

Ihre Adresse

Name:  
Straße:  
Ort:  
Tel.nr.:

Ihr Tier

Name:  
Täto.nr.:  
Reg.nr.:  
Geb.datum:  
(bei mehreren Tieren, bitte Rückseite verwenden)

Tierärztliche Hochschule Hannover  
Klinik für kleine Haustiere  
z.Hd. A. Weißmann od. Prof. Tipold  
Gebäude-Nr. 116  
Bischofsholer Damm 15  
  
30173 Hannover

**BESITZER - FRAGEBOGEN :**

1. Wie viele Jack Russell Terrier besitzen Sie? Anzahl: \_\_\_\_\_  
Wenn Sie noch weitere Jack Russell Terrier besitzen / besaßen, sende ich Ihnen gerne weitere Fragebögen zu.
2. Woher haben Sie Ihren Jack Russell Terrier?  Züchter  
 Bekannte/Freunde  Tierheim  andere Stelle  unbekannt
3. Falls er vom Züchter ist, wissen Sie, ob dieser einem Rassezuchtverein angeschlossen ist?  
 ja \_\_\_\_\_  nein  unbekannt
4. Besitzen/besaßen Sie eine Ahnentafel?  ja  nein
5. In welchem Alter haben Sie Ihren/Ihre Jack Russell Terrier erworben?  
 nach dem Absetzen (ca. 8 Wo)  im Alter von einem Jahr  später  
 sonstiges: \_\_\_\_\_
6. Wie alt ist Ihr Hund jetzt? Alter: \_\_\_\_\_ Jahre
7. Besaßen Sie früher schon einmal einen Jack Russell Terrier?  ja  nein
8. Woran ist das Tier gestorben?  
 Euthanasie  Unfall  Krankheit  unbekannt
9. In welchem Alter ist das Tier gestorben?  0 bis 1 Jahr  1 bis 2 Jahren  
 3 bis 5 Jahren  6 bis 10 Jahren  10 bis 20 Jahren
10. Ist Ihnen bei Ihrem/Ihren Jack Russell Terrier/n schon einmal eine länger andauernde Gangstörung aufgefallen?  ja  nein  einmalig  mehrmalig
11. Wann ist die Gangstörung zum erstenmal aufgetreten? Im Alter von  
 2 bis 4 Wochen  2 bis 6 Monaten  7 bis 12 Monat  später

12. Wurde die Gangstörung tierärztlich untersucht?  ja  nein
13. Wie lautete die Diagnose?  Hereditäre Ataxie  Verletzung  
 Entzündung  Mangelerscheinung  Missbildung  Fremdkörper  
 unbekannt  \_\_\_\_\_
14. Wie sieht/sah die Gangstörung aus?  keine Gangstörung vorhanden
- a. überschießende, zu große Bewegungen, v.a. in der Hinterhand?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- b. tänzelnder oder stehschrittähnlicher Gang?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- c. Verstärktes Zittern am ganzen Körper?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- d. Hat / hatte der Hund Schwierigkeiten, gezielte Bewegungen auszuführen, wie z.B. den Futternapf zu treffen oder beim Ballspiel den Ball gezielt zu schnappen?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- e. Tritt/trat der Hund mit allen Füßen gleichmäßig auf?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- f. Belastet/belastete er ein Bein weniger?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
- g. Wenn ja, welche?  
 beide Hinterbeine  ein Hinterbein  beide Vorderbeine  ein Vorderbein
- h. Verschlimmert sich die Gangstörung?  
 ja  nein  bleibt gleich  keine genaue Angabe möglich
- i. Ist Ihnen sonst noch etwas am Gang Ihres Hundes aufgefallen?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Falls Sie mit Jack Russell Terrier züchten, hier noch ein paar spezielle Fragen:

1. Haben Sie vor diesem Schreiben schon einmal etwas von der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier gehört?  ja  nein
2. Sind Gangstörungen wie oben beschrieben, nach Ihrem Wissen schon einmal innerhalb Ihrer Zucht aufgetreten?  ja  nein  keine genaue Angabe möglich
3. Falls ja, wann ist die Gangstörung aufgetreten? Im Alter von  
 2 bis 4 Wochen  2 bis 6 Monaten  7 bis 12 Monaten  später
4. Bei wie vielen Tieren eines Wurfes traten die Gangstörungen auf?  
Wurfgröße \_\_\_\_\_  
Anzahl der Erkrankten \_\_\_\_\_  
Anzahl der Gesunden \_\_\_\_\_
5. Traten die Gangstörungen bei weiteren Würfen auf?  ja  nein  unbekannt

Für weitere Anmerkungen möchte ich Sie bitten, den Platz auf der Rückseite dieses Schreibens zu nutzen.

**Abbildung 16: Fragebogen für Züchter**

Ihre Adresse Name:  
Straße:  
Ort:  
Tel.nr.:

Ihr Tier Name:  
Täto.nr.:  
Reg.nr.:  
(bei mehreren Tieren, bitte Rückseite  
oder zusätzliches Blatt verwenden)

Tierärztliche Hochschule Hannover  
Klinik für kleine Haustiere  
z.Hd. A. Weißmann od. Prof. Tipold  
Gebäude-Nr. 116  
Bischofsholer Damm 15

30173 Hannover

**ZÜCHTER-FRAGEBOGEN :**

1. Haben Sie vor diesem Schreiben schon einmal etwas von der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier gehört?  ja  nein
2. Welchem Zuchtverein sind Sie angeschlossen?  KFT  PJRTC  
Deutschland  
 JRT Verein  PJRT Club of Germany  Working JRT Club Germany  
 keinem  \_\_\_\_\_
3. Wie viele Zuchttiere besitzen Sie? Anzahl: \_\_\_\_\_
4. Woher haben Sie Ihre Zuchttiere?  
 Deutschland  England  Holland  \_\_\_\_\_  
Wie heißt der Zuchtverein: \_\_\_\_\_
5. In welchem Alter haben Sie Ihre Zuchttiere erworben?  
 nach dem Absetzen (ca. 8 Wo)  im Alter von einem Jahr  später  
 sonstiges: \_\_\_\_\_
6. Wie alt sind Ihre Zuchttiere jetzt?  
1. Tier: \_\_\_\_\_ Jahre  
2. Tier: \_\_\_\_\_ Jahre  
3. Tier: \_\_\_\_\_ Jahre  
4. Tier: \_\_\_\_\_ Jahre  
5. Tier: \_\_\_\_\_ Jahre
7. Ist Ihnen bei Ihren Jack Russell Terriern bzw. deren Nachkommen schon einmal eine länger andauernde Gangstörung aufgefallen?  
 ja  nein  einmalig  mehrmalig
8. Wann ist die Gangstörung zum erstenmal aufgetreten? Im Alter von  
 2 bis 4 Wochen  2 bis 6 Monaten  7 bis 12 Monat  später
9. Wurde die Gangstörung tierärztlich untersucht?  ja  nein

10. Wie lautete die Diagnose?  Verletzung  Entzündung   
Missbildung  Mangelerscheinung  Fremdkörper  Hereditäre  
Ataxie  unbekannt  \_\_\_\_\_
11. Wie sieht/sah die Gangstörung aus?  keine Gangstörung vorhanden
- a. überschießende, zu große Bewegungen, v.a. in der Hinterhand?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - b. tänzelnder oder stehschrittähnlicher Gang?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - c. Verstärktes Zittern am ganzen Körper?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - d. Hat / hatte der Hund Schwierigkeiten, gezielte Bewegungen auszuführen, wie  
z.B. den Futternapf zu treffen oder beim Ballspiel den Ball gezielt zu  
schnappen?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - e. Tritt/trat der Hund mit allen Füßen gleichmäßig auf?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - f. Belastet/belastete er ein Bein weniger?  
 ja  nein  keine genaue Angabe möglich
  - g. Wenn ja, welche?  
 beide Hinterbeine  ein Hinterbein  beide Vorderbeine  ein Vorderbein
  - h. Verschlimmert sich die Gangstörung?  
 ja  nein  bleibt gleich  keine genaue Angabe möglich
  - i. Ist Ihnen sonst noch etwas am Gang aufgefallen?
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

12. Trat die Gangstörung bei mehreren Würfen auf?  ja Anzahl \_\_\_\_\_  
 nein  unbekannt

13. Bei wie viel Tieren eines Wurfes traten die Gangstörungen ?

Wurf 1:	Wurfgröße:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Erkrankten:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Gesunden:	männlich: _____	weiblich: _____
Wurf 2:	Wurfgröße:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Erkrankten:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Gesunden:	männlich: _____	weiblich: _____
Wurf 3:	Wurfgröße:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Erkrankten:	männlich: _____	weiblich: _____
	Anzahl der Gesunden:	männlich: _____	weiblich: _____

Für weitere Anmerkungen möchte ich Sie bitten, den Platz auf der Rückseite dieses Schreibens zu nutzen.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. Andrea Tipold für die Überlassung des sehr interessanten Themas und ihre permanente engagierte und freundschaftliche Betreuung. Ihre jederzeit zur Verfügung gestellte Erfahrung und wissenschaftliche Unterstützung bei allen auftretenden Fragen war unersetzlich und ermöglichte die Anfertigung dieser Dissertation. Durch ihr Vermögen, Menschen für die Neurologie zu begeistern, weckte sie auch mein Interesse an dieser Wissenschaft.

Mein sehr herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. O. Distl für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und Beratung in der genetischen Ausarbeitung des Themas.

Dem Parson Jack Russell Terrier Club Deutschland e.V. (PJRTCD), dem Klub für Terrier e.V. (KFT) und dem Parson Jack Russell Terrier Club of Germany (PJRTCG) möchte ich für die Bereitstellung der Daten und die freundliche Zusammenarbeit danken. Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Roleff (Zuchtbuchführerin, PJRTCD) für ihre freundliche Unterstützung und ihr Engagement zur Aufklärung der Hereditären Ataxie der Jack Russell Terrier, wodurch die vorliegende Studie in diesem Umfang entstehen konnte.

Ein großes Dankeschön gilt allen Tierärzten, die mir ihre Untersuchungsergebnisse von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern zur Verfügung gestellt haben. Hierbei möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. T. Gödde und Frau Prof. Dr. A. Fischer bedanken.

Herrn Prof. Dr. I. Nolte danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes in der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. P. Wohlsein für die Anfertigung der histopathologischen Befunde und die Untersuchung auf Eisenakkumulation bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. R. Fatzer für die histopathologischen Untersuchungen von an Hereditärer Ataxie erkrankten Jack Russell Terriern im Institut für Tierneurologie, Bern.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der Klinik für Kleine Haustiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover für die Unterstützung in der Durchführung der klinischen Untersuchungen. Ein besonderer Dank gilt Dr. Kai Rentmeister für die Hilfe bei den neurologischen Untersuchungen der Hunde und Heike Schröder für die Anfertigung der computertomographischen Abbildungen.

Allen Mitarbeitern und Doktoranden des Instituts für Tierzucht und Vererbungs-  
forschung der Tierärztlichen Hochschule Hannover danke ich für die Unterstützung  
und Hilfsbereitschaft und so manch lustiges Stündchen. Herrn Dr. Henning Hamann  
und Herrn Jörn Wrede danke ich sehr herzlich für die benötigte Hilfe bei der  
Datenaufbereitung und den statistischen Auswertungen. Herrn Ingo Schwan danke  
ich für die Hilfe bei der Anfertigung der Pedigree-Abbildungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Marie für das Scannen und Brennen von Abbildungen  
und nicht zuletzt für die gemeinsame, doch recht amüsante Anfertigung der  
Abbildung der zentralen Hörbahnen bei einem kleinen Glas Likör.

Ganz besonderer Dank gilt meiner WG und natürlich allen Freunden für den  
psychologischen Beistand, wann immer er nötig war und natürlich auch für das eine  
oder andere Gläschen Wein, wann immer der nötig war. Bei Katrin und Andrea  
möchte ich mich sehr herzlich für das intensive Korrekturlesen bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die liebevolle Anteilnahme und Unterstützung in jeglicher  
Form, die es mir ermöglichten, mein Studium und die Promotion in dieser Form zu  
absolvieren. Meinem verstorbenen Onkel Ewald danke ich für das technische  
Hilfsmittel, ohne das die Dissertation hätte nicht geschrieben werden können.