



SMA – eine neue Gefahr bei Katzen?

Den folgenden Artikel veröffentlichen wir in der von Dr. Fyfe autorisierten Übersetzung von Frau Barbara Kirch. Herzlichen Dank an Fr. Kirch.

Spinale Muskelatrophien bei Katzen

John C. Fyfe, DVM, Ph.D., Charles Lowrie, MS, DVM, Thomas G. Bell, DVM, Ph.D. East Lansing, MI
G. Diane Shelton, DVM, Ph.D., DACVIM
La Jolla, CA

Einleitung

Die spinalen Muskelatrophien (SMA) sind eine Gruppe von erblichen Erkrankungen, die durch eine Degeneration der spinalen Motoneurone charakterisiert werden, und die zu einer Atrophie der Skelettmuskulatur führen (neurogene Muskelatrophie) (1-3). Diese Erkrankungen einher, unterscheiden sich aber je nach Erbgang dadurch, dass die Erkrankung zuerst an der proximalen oder zuerst an der distalen Muskulatur beginnt. Geistige Funktionen oder die Sensibilität sind typischerweise nicht betroffen. Die molekularen Veränderungen, die für das Auftreten der Erkrankung verantwortlich sind, sind nur bei den X-chromosomal vererbten Androgenrezeptordefekte und für die autosomal-rezessiven proximalen Formen genau bekannt.

Mit einer Inzidenz von 1 : 6000 bei menschlichen Geburten ist die letztgenannte kindliche proximale SMA nach der cystischen Fibrose die zweithäufigste autosomal rezessive Erbkrankheit und diejenige Erbkrankheit, die am häufigsten im Kindesalter zum Tode führt.

Die autosomal rezessive, progressive Form der SMA wird aufgrund des unterschiedlichen Erkrankungsalters, Überlebenszeiten und der Schwere der klinischen Symptome in vier verschiedene Gruppen eingeteilt (4). SMA Typ I beginnt schon in der Foetalzeit oder kurz nach der Geburt, schreitet rasch voran und führt schon im Alter von wenigen Monaten zum Tod, Typ II ist eine intermediäre Form mit einem etwas späteren Krankheitsbeginn, einem mehr chronischen Verlauf und einem Tod in den ersten Lebensjahren, bei Typ III beginnt die Krankheit zwischen dem zweiten und dem 17. Lebensjahr, sie ist vereinbar mit einem Überleben bis in die dritte oder 6. Lebensdekade; die Erwachsenenform schließlich setzt erst im Alter von 20–30 Jahren ein. Überrschenderweise sind 90% der Fälle dieses unterschiedlichen Spektrums der Schwere der Erkrankung mit einer Mutation auf dem gleichen Genort auf Chromosom 5q11.2-13.3 verbunden. Mutationen des Gens für das *Überleben der Motoneurone* (*survival of motor neuron gene* SMN) konnten bei den meisten (96–98%) Typ I und Typ II und bei der Mehrheit der Patienten, die

mildere klinische Formen der SMA zeigten, nachgewiesen werden. Es konnte jedoch keine klare Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp, die die klinische Variabilität, die sogar zwischen verwandten Patienten beobachtet wird, erklären könnte. Die Häufigkeit von SMA scheint auf einer invertierten Duplikation von etwa 50 kb (DNA), welche das SMN-Gen und drei andere Gene enthalten, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit des 5q-Lokus für Deletionen und Genkonversionen führt, zu basieren. Gleichzeitig auftretende Veränderungen anderer Gene als des SMN-Gens an diesem Genort könnten einige der beobachteten phänotypischen Unterschiede erklären.

Die Klärung der Funktion(en) des SMN Gens ist ein Gebiet intensiver Forschung in mehreren Labors. Das SMN Gen exprimiert ein ubiquitär vorkommendes, aus 294 Aminosäuren bestehendes Protein, das man sowohl im Zytoplasma als auch in Gerns genannten Kernstrukturen, oft in der Nähe von Nucleoli, findet. Es gibt Hinweise darauf, dass das SMN Gen mit verschiedenen Bestandteilen des prä-RNA-Aufspaltungsmechanismus interagiert und Hinweise, daß es potentiell eine Rolle bei der Transskription und oder eine anti-apoptische Rolle spielt, aber bisher gibt es noch keine Erklärung für die Besondere Empfindlichkeit der Motoneurone gegenüber einer Funktionsstörung oder einem Fehlen des SMN Gens (5-8). Es sind mehrere Tiermodelle einer spontan aufgetretenen Motoneuron-Funktionsstörung beschrieben worden, darunter Krankheiten von Hunden, Mäusen, Kälbern und Zebras, aber keine davon wird als der humanen, durch einen SMN-Gendefekt hervorgerufenen SMA gleichwertig angesehen (9, 10). SMN – Knockoutmäuse und *Caenorhabditis elegans* sind kürzlich entwickelt worden und sollten zusätzliche Erkenntnisse über die Funktion des SMN-Gens ermöglichen (11, 12). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass bisher uncharakterisierte Defekte des Genprodukts neben SMN die pathologischen und klinischen Zeichen einer SMA hervorrufen, da SMA, um funktionieren zu können, mit einer Reihe weiterer Proteine zusammenwirkt. Da die Erforschung der Genfunktion oder die Erforschung der Pathogenese einer Krankheit durch Knockout-Gene die Kenntnis des krankheitsauslösenden Gens voraussetzt, bleibt die Erforschung spontan auftretender genetischer Defekte bei allen Tierarten wesentlich für die Entdeckung neuer krankheitsauslösender Gene.

Die SMA Typ II ist die juvenile Form der Erkrankung, auch bekannt als Kugelberg-Welander Krankheit (MIM no. 253400, ref. 4). Die Symptome beginnen zwischen einem Alter von 18 Monaten und 17 Jahren, nachdem die Patienten bereits laufen gelernt haben, die Muskelschwäche beginnt proximal und nimmt weiter zu. Einige Patienten entwickeln eine Hypertrophie des Musculus gastrocnemius, wie sie bei einigen Muskeldystrophien vorkommt. Die Patienten entwickeln Schwierigkeiten beim Treppensteigen und einen watschelnden



Gang, haben aber keine Hinweise für Empfindungsstörungen oder für Ausfälle der zentralen Pyramidenzellen. Muskelfaszikulationen (Zuckungen) sind ein wichtiges Zeichen, um Typ III von Typ I und II zu unterscheiden; eine Lungenfunktionsstörung ist ein häufiger Morbiditätsgrund bei diesen Patienten. Die SMA Typ III ist mit einem Überleben bis in die dritte Lebensdekade und länger vereinbar. Diese Patienten zeigen oft eine gegenüber der Norm 2 – bis 10fache Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CK) im Serum und entwickeln, im Gegensatz zu den in der Kindheit beginnenden Formen, eine Muskelfaserhypertrophie, eine deutliche Variation der Muskelfasergröße und zentral gelegene Zellkerne. Obwohl bei einigen Kugelberg-Welander-Patienten degenerative Veränderungen einschließlich Nekrosen, Regeneration und eine Proliferation des interstitiellen Bindegewebes beschrieben wurden (13), ist es denkbar, dass seinerzeit einige Patienten mit dystrophen Muskelerkrankungen fälschlicherweise als SMA-Patienten eingeordnet worden sind.

SMA BEI KATZEN

Kürzlich wurde bei eine Familie von Maine Coon Katzen, entdeckt, die eine erbliche neurodegenerative Krankheit aufwiesen, die der SMA Typ III bei Menschen sehr ähnlich ist. Wir haben 9 betroffene Katzen aus zwei Zuchten untersucht und medizinische Verlaufsberichte von anderen Katzen, die aus verschiedenen Zuchten aus allen vier Regionen der USA stammten, gesammelt. Stammbaumuntersuchungen und Testverpaarungen weisen darauf hin, dass es sich bei dieser Krankheit um ein autosomal rezessiv vererbtes Merkmal handelt, das dementsprechend weibliche und männliche Tiere gleich häufig betrifft, eine Auswirkung davon ist, dass der Trägerstatus in nationalen Maine Coon Zuchtlinien weit gestreut ist. Die Maine Coon ist derzeit die zweitpopulärste Katzenrasse in den USA, allerdings hat sich ihre Anzahl und Popularität erst in den letzten 10 Jahren entwickelt. Viele Zuchtlinien haben sich zumindest teilweise aus einer Gruppe von Katzen entwickelt, die vor 10 bis 15 Jahren bei Ausstellungen sehr erfolgreich waren und von denen viele in den Stammbäumen von Katzen mit SMA erscheinen.

Die betroffenen Katzen zeigten einen Auftreten der klinischen Zeichen im Alter zwischen zwölf und 15 Wochen sowie eine zunehmende Muskelschwäche und –atrophie verbunden mit einer Degeneration der spinalen Motorneurone. Alle waren aufmerksam und reagierten auf Reize. Die einleitenden Symptome waren eine Schwäche der Hinterbeine und feine, generalisierte Muskelfaszikulationen. Die betroffenen Kitten verloren im Alter von 5 Monaten die Fähigkeit, zu Springen, das Gangbild zeigte ein Schwanken der hinteren Körperteile. Die Knöchel berührten sich fast beim Ste-

hen, die Hinterpfoten zeigten in einem Winkel von 30 – 40 ° nach außen., eine Körperhaltung, die vermutlich eingenommen wurde, um trotz der Schwäche der proximalen Muskeln eine stabile Haltung zu erreichen. Die Muskelatrophie erschien zuerst an den proximalen Muskeln der Glieder, vor allem an den Hinterbeinen, aber sie breitete sich nach distal aus. Bei einigen zwischen 6 und 12 Monate alten Kitten wurde eine vermehrte Schmerzempfindlichkeit unterhalb des Thorax-Lendenbereiches wurde beobachtet, die sich danach wieder zurückbildete. Bei einigen der betroffenen Jungkatzen wurde eine erschwerte Atmung beobachtet, und alle setzten oder legten sich öfter hin, wenn sie einen Raum durchquerten. An den Hirnnerven wurden keine Veränderungen beobachtet, die spinalen Reflexe waren nicht vermindert. Nach einer anfänglichen, 8 – 12 Monate andauernden Periode eines zunehmenden Funktionsverlustes schienen die betroffenen Katzen einen Plateauzustand einer mehr oder weniger ausgeprägten Muskelatrophie mit Schwäche und unterschiedlicher Bewegungsfähigkeit zu erreichen. Die älteste und am schwersten betroffene Katze, die wir beobachtet haben, ist nun mehr als vier Jahre alt. Er ist nicht mehr in der Lage, alleine das Katzenklo zu benutzen und er isst nur noch weiches Futter, aber er ist immer noch aufmerksam. Gelegentlich schafft er es, ein paar Schritte zu machen, indem er sich mit seinen Vorderbeinen aufrichtet. Eine Katze, von der uns berichtet wurde, überlebte 7 Jahre, allerdings war sie in diesem Alter sehr schwer behindert. In zwei Würfen, in denen sowohl weibliche als auch männliche Kitten betroffen waren, schienen die männlichen Kitten schwerer betroffen zu sein. Die beiden weiblichen Geschwister erhielten noch im Alter von 2.4 und 3 Jahren trotz einer ausgeprägten Muskelatrophie ein recht hohes Funktionslevel aufrecht. Obwohl die Zahlen zu gering sind, sind diese Beobachtungen recht interessant in Bezug auf eine in der Literatur berichtete Abmilderung der Schwere der SMA Typ III bei menschlichen weiblichen Patienten. Im Gegensatz zu der großen Variabilität der Ausprägung beim Menschen gibt es bei den bisherigen Beobachtungen an dieser Katzenfamilie eine Übereinstimmung hinsichtlich Erkrankungsalter, klinischen Zeichen, und anfangs progressivem Funktionsverlust. Die lebenslange Muskelschwäche ist, obwohl sie eine Einschränkung darstellt, vereinbar mit einer einige Jahre andauernden akzeptablen Lebensqualität.

Untersuchungen des Blutbildes, der Serumparameter und Urinalysen zeigten bei den betroffenen Katzen lediglich eine leicht erhöhte Aktivität der Kreatinphosphokinase (705-964 IU/l, Normalwert zwischen 83-317 IU/l); ein Hinweis für eine leichte Skelettmuskelfaserdegeneration. Die Untersuchung des Urins auf abnorme Metabolite zeigte ebenso wie Röntgenuntersuchungen des Achsenskeletts und der Extremitäten an den Hüften keine Auffälligkeiten. Bei den erkrankten Katzen



wurden elektromyographische Untersuchungen und Nervenübertragungsgeschwindigkeitsuntersuchungen durchgeführt und Biopsien von Nerven- und Muskelgewebe gewonnen. Bei allen fanden sich abnorme Fibrillationspotentiale, positive Sharp Waves, an den hinteren Extremitätenmuskeln, den Glutäalmuskeln, den epaxialen Muskeln am thorakolumbalen Übergang und an den Infraspinalmuskeln wurde eine erhöhte Insertionsaktivität gemessen. An den Hinterbeinen zeigten die caudalen Muskeln weniger abnorme Aktivitäten als die cranialen Muskeln. Bei einem 15 Wochen alten männlichen Kitten wurde eine abnorme elektromyographische Aktivität auch am Musculus supraspinatus, am M. biceps brachii und den distalen und proximalen Unterarmmuskeln gemessen. Die Nervenübertragungsgeschwindigkeit im Ischiasnerv war normal.

Die Muskelbiopsien zeigten die typischen Veränderungen einer neurogenen Atrophie mit unterschiedlicher Ausprägung an den Muskelfaserbündeln. Es fand sich eine Variation der Größe der Muskelfasern bei erhaltenem Mosaik des Muskelfasertyps passend zu einer multifokalen Innervationsstörung. Bei älteren Kitten waren die Läsionen generalisierter, und es gab eine herdförmige Gruppierung der Muskelfasertypen, ein Anhalt für eine beginnende Reinnervation von überlebenden Motoneuronen ausgehend. In keiner der Biopsien wurden entzündliche Infiltrate oder Immunezellinfiltrate beobachtet. Intramuskuläre Nervenäste und Nervenbiopsien zeigten ein faszikuläres Muster einer „Waller-artigen“ Degeneration, aber keinen Hinweis für eine primäre Demyelinisierung. Diese Befunde sprechen für eine Degeneration der spinalen Motoneurone und sprechen gegen eine periphere Neuropathie oder Myelopathie. In den Gewebeproben der betroffenen Katzen, die euthanasiert und obduziert wurden, fanden sich keinerlei abnorme Speicherprodukte. Bei zwei 5.5 Monate alten Katzen ergaben histologische und morphometrische Untersuchungen einen deutlichen Verlust der großen Motoneurone (Zelleib größer als 100 Mikrometer) der Vorderhörner in allen Ebenen des Rückenmarks. An den Hinterhörnern oder der weißen Substanz fanden sich keine wesentlichen Veränderungen. Diese Befunde stehen im Einklang mit denen am peripheren Gewebe und sprechen für eine zentralnervöse Ursache der Krankheitsmanifestationen.

Zusammengefaßt ist die bei dieser Katzenfamilie beobachtete Krankheit ein autosomal rezessiv vererbtes Leiden, das durch eine Degeneration der Motoneurone und nachfolgende Skelettmuskelatrophie charakterisiert wird und das zu einem Auftreten von Symptomen in der frühen Jugend, zu einer fortschreitenden Behinderung und zu einer unterschiedlichen Lebenszeitverkürzung führt. Im Vergleich zeigt diese bei Katzen beobachtete Erkrankung eine starke phänotypische Ähnlichkeit mit der humanen Typ III SMA. Bevor man jedoch

von einem echten genetischen Homolog, oder Ortholog, der humanen SMA sprechen kann, ist die Bestimmung des die Erkrankung hervorrufenden Gens notwendig. Wir haben auch reinrassige Maine Coon Katzen untersucht oder Berichte über Maine Coon Katzen erhalten, die das für eine proximale Muskelschwäche typische Gangbild und die typische Haltung zeigten, deren Krankheitsbild aber variable Unterschiede zu den oben beschriebenen laborchemischen und klinischen Veränderungen zeigte. Bei einem erwachsenen Tier bestand eine Hypertrophie des M. gastrocnemius ohne Atrophie, in einem anderen Fall waren alle Skelettmuskeln elektromyographisch unauffällig und die CK war nicht erhöht, in einem dritten Fall sprach die Untersuchung der Muskelbiopsie für einen primär myopathischen Prozeß. In zwei Fällen schienen sich abnormale Speichervakuolen in Motoneuronen des Hirnstammes und des Rückenmarkes und eine Axondystrophie der myelinisierten Fasern zu finden. Obwohl diese Fälle einige Vorfahren mit den Tieren unserer SMA Familie gemeinsam hatten, wollen wir hier nicht entscheiden, ob es sich bei diesen etwas unterschiedlichen Fällen um klinische Varianten derselben Erkrankung oder um eine völlig andere Störung handelt.

Da die Maine Coon derzeit eine sehr populäre Rasse ist, und da der Trägerstatus für dieses Gen vermutlich weit verbreitet ist, ist es wahrscheinlich, dass Neurologen in den nächsten Jahren solche Fälle zu sehen bekommen werden. Derzeit gehen unsere Anstrengungen dahin, einen molekulargenetischen Marker der Erkrankung zu finden, der es sowohl erlauben wird, die Genträger aus der Maine Coon-Zuchtpopulation zu entfernen, als auch eine bessere Einordnung der klinischen Varianten ermöglichen wird. Bis dahin wollen wir, auch um die Breite der klinischen Symptome zu erfahren, Fallberichte von Allgemeintierärzten und Neurologen zusammentragen. Bitte wenden Sie sich an Dr. Fyfe am Michigan State University, Telefonnummer 517-432-4071 oder per Email an fyfe@cvm.msu.edu. Muskel- und Nervenbiopsien zur Diagnose von SMA sollten an Dr. Diane Shelton vom Comparative Neuromuscular Laboratory, University of California, San Diego, La Jolla, CA geschickt werden. Bitte setzen Sie sich, um Informationen über Fixierung und Versand der Proben zu erhalten, zuerst mit Dr. Sheltons Labor unter der Telefonnummer (858) 534-1537 in Verbindung.

LITERATURHINWEISE

1. Crawford TO. (1996) From enigmatic to problematic: The new molecular genetics of childhood spinal muscular atrophy. *Neurology* 46:335-340.
2. Panozzo C, Frugier T, Cifuentes-Diaz C, Melki J. Spinal muscular Atrophy, in Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, (Eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. 2001 McGraw-Hill Companies, Inc., New York.



3. Monani UR, Coovert DD, Burghes. 2000 Animal models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 9:2451-2457.
4. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (?).2000: Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM numbers 253300, 253400, 253550: World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
5. Pellizzoni L, Kataoka N, Charroux B, Dreyfuss G. 1998 A novel function for SMN, the spinal muscular atrophy disease gene product, in pre-mRNA splicing. *Cell* 95:615-624.
6. Iwahashi H, Eguchi Y, Yasuhara N, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Tsujimoto Y. 1997 Synergistic anti-apoptotic activity between Bcl-2 and SMN implicated in spinal muscular atrophy. *Nature* 390:413-417.
7. Lefebvre S, Bürglen L, Frézal J, Munnich A, Melki J. 1998 The role of the SMN gene in proximal spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 7:1531-1536.
8. Strasswimmer J, Lorson CL, Breiding DE, Chen JJ, Le T, Burghes AH, Androphy EJ. (1999) Identification of survival motor neuron as a transcriptional activator-binding protein. *Hum Mol Genet* 8(7):1219-1226.
9. Blazej RG, Mellersh CS, Cork LC, Ostrander EA. 1998 Hereditary canine spinal muscular atrophy is phenotypically similar but molecularly distinct from human spinal muscular atrophy. *J Hered* 89(6):531-7.
10. Nicholas FW, Brown SC, Le Tissier PR. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA) <http://www.angis.su.oz.au/Databases/BIRX/omia/>
11. Hsieh-Li HM, Chang J-G, Jong Y-J, Wu M-H, Wang NM, Tsai CH, Li H. (2000) A mouse model for spinal muscular atrophy. *Nature Genet* 24(1):66-70.
12. Frugier T, Tiziano FD, Cifuentes-Diaz C, Miniou P, Roblot N, Dierich A, Le Meur M, Melki J. 2000 Nuclear targeting defect of SMN lacking the C-terminus in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 9:849-858.
13. Mastaglia FL, Walton JN 1971 Histological and histochemical changes from cases of chronic juvenile and early adult spinal muscular atrophy (the Kugelberg-Welander syndrome). *J Neurol Sci* 12:15-44.

Keywords: neuromuscular disease, inherited disease, motor neuron