

Progressive axonopathy (PA)

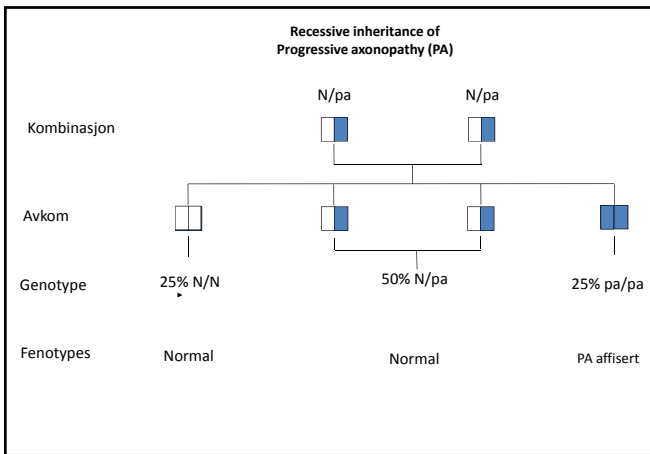
- en sykdom i nervesystemet som begrensen hundens evne til å kontrollere bevegelsene sine

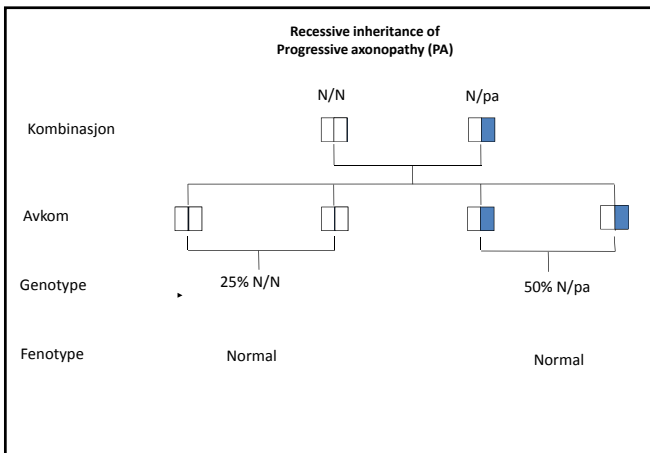
Diagnostiske tester

- Patellar refleks
- Plasserings refleks
- Nerve konduktivitet (evne til å lede impulser)
- Pathology

video1

video2





Opprinnelse

1. I begynnelsen hadde alle bærere tre felles forfedre
2. Det dukket opp et tilfelle i Norge. Denne hunden hadde bare en av forferdrene felles med de andre – kilden?
3. Så kom det et tilfelle i Skottland. Denne kunne spores tilbake til en søster av den mistenkte kilden. Derfor var den virkelige opprinnelsen tidlere – de første importene til Storbritannia etter 2. verdenskrig

Avlstilltak

Bærere, og hunder som hadde høy risiko for å være bærere ble utelukket fra avl (veldig strengt)

Avkomsgransking (hovedsaklig retrospektivt) for å 'frikjenne' noen 'høyrisiko' avlshunder

Resultat:

PÅ forsvant
Ingen nye tilfeller på 30 år

Man kan hevde at sykdommen ikke finnes lenger (i Storbritannia)

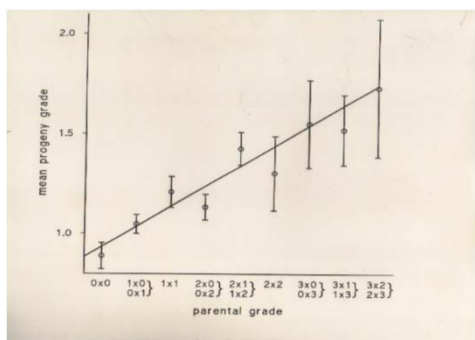
Boxer (sub)-aorta stenose (SAS eller AS)

- Fortykkelse og ujevnhet av aorta som gir nedsatt blodstrøm ut fra hjertet, og fører til sporadisk kollaps eller til og med død
- Hyppig forekommende i rasen (også i Norge)

Gradering av SAS

- Auskultation (lytting med stetoskop) etter bilyder (grad 0 – 6); grad 0 og grad 1 regnes som normalt – **erfarne** kardiologer
- Doppler echocardiography (ultralyd doppler) for å måle hastighet på blodstrømmen gjennom aorta; hastighet <2.0 m/s anses som normalt

Sammenheng mellom grad av bilyd hos foreldre og avkom



Observasjoner

De 'beste' foreldrene produserte avkom med de 'beste' gjennomsnittlige gradene

men

'Gode' foreldre kan få noen 'dårlige' avkom

og

'Dårlige' foreldre kan også få noen 'gode' avkom

Oppsummering av UK Boxer hjerte testing for SAS ved auskultation (lytting) – undersøkelse og første resultater

År	Grader						Totalt
	0	1	0 + 1	2	3	4 to 6	
1990	70%	15%	85%	11%	4%	0%	145
1991*	45%	28%	73%	20%	6%	1%	308
1992*	41%	25%	66%	28%	5%	1%	362

* Resultat etter at kardiologenes gradering ble strengere

Oppsummering av UK Boxer hjerte testing for SAS ved auskultation (lytting) – hovedresultater

År	Grader						Totalt
	0	1	0 + 1	2	3	4 to 6	
'93-'96	22%	38%	60%	32%	7%	1%	1717
'97-'00	17%	40%	57%	35%	6%	2%	1294
'03-'06	24%	44%	68%	26%	5%	1%	1200
'07-'10	27%	42%	69%	25%	5%	1%	1258
'11-'13	41%	36%	77%	19%	3%	1%	(627)

Ingen hund med grad 6 har forekommet siden de aller første undersøkelsene, og den siste hunden med grad 5 ble rapportert i 2007 – **tiltaket fungerer**

Konklusjoner

- SAS er arvelig
- Man vet ennå ikke hvordan arvegangen er
- Vi kan likevel hevde at selektiv avl har bedret situasjonen vesentlig
- Et nytt problem er det økende antallet importter

Boxer kardiomyopati (ARVC/BCM/CM)

- gir rytmeforstyrrelser og uregelmessig hjertefunksjon som fører til hjertesvikt/død

Før BCM, og etter



Amelia with Charlie before his illness



Charlie after diagnosis

Tester for ARVC

- Auskultasjon – uregelmessig hjerterytme
- EKG undersøkelse
- Holter (24 timers EKG) kvantifisering

Oppsummering av data
2002 - 2008

76 stamtavler (gammel data)
(noen med flere tilfeller i samme kull)

3 separate familiegrupper
Familie 1 – 45 stamtavler (inkl blandinger)
Familie 2 – 22 stamtavler
Familie 3 – 9 stamtavler

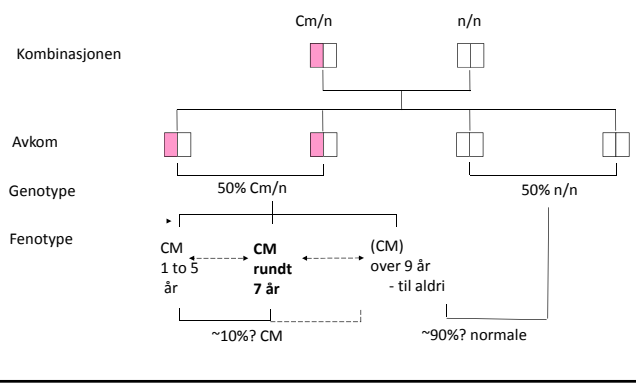
Clearly inherited – **dominant** with **low penetrance**
(not always expressed)

Nedarving av kardiomyopati – ufullstendig penetrans

PARENTS	GRAND PARENTS	G.GRAND PARENTS	G.G. GRAND PARENTS	G.G.G. GRAND PARENTS	
N CM transmitter <<<<	CM	N << CM transmitter <<	N	CM	
			N	N	
		N	N		
	N	N	N	N	N
				N	N
			N	N	
N		N	N	N	N
				N	N
			N	N	
	N	N	N	N	N
				N	N
			N	N	
N		N	N	N	N
				N	N
			N	N	
	N	N	N	N	N
				N	N
			N	N	
N		N	N	N	N
				N	N
			N	N	
	N	N	N	N	N
				N	N
			N	N	

CM = kardiomyopati; N = normal

Dominant inheritance of cardiomyopathy – low penetrance



tabell1

tabell2

Oppsummering

- Arvelig BCM (ARVC) finnes i Storbritannia
- Data fra Storbritannia, til nå, stemmer overens med en nedarving som er autosomal dominant med lav penetrans
- BCM i Storbritannia har bare blitt funnet i 3 familier
- Alle 3 familier kan spores tilbake til Amerikanske importører

Søken etter genet

1. Kerstin Lindblad-Toh – lokaliserte en region (Chr 17), så
2. Kate Meurs (2010) – trodde striatin mutasjonen var den ansvarlige
3. Striatin mutasjonen ikke brukbar i UK/noen Boxere
4. Ny pågående arbeid med hunder i Storbritannia, i duplikat – men med en annen tilnærming, og med andre resultat (*ikke Striatin*)

Tanker

Hvorfor er det behov for kontrolltiltak?

Innavlsproblemer – nødvendig?

“Follow the leader” innavl – konsekvenser?

Tiltak i forbindelse med ‘rare’ avvik?

Behov for en sentral registrering av diagnoser

Juvenile kidney disease
JKD/JRD/KD
kronisk nyresvikt hos unge boxere
en pågående studie

4 måneder gammel valp med JKD



Symptomer på nyresvikt

Overdreven tørst, økt urinvolum

Oppkast kan forekomme, og generell slapphet

En syk hund der alle systemer begynner å stenge ned på grunn av nedsatt evne til å skille ut avfallsstoffer

Sykdom hos aldrende individer, men hos **ynge hunder** sannsynligvis nedarvet

- **Juvenile kidney disease (JKD)** kronisk nyresvikt hos ungen boxere

Alder ved første symptomer på JKD

- Vanligvis før 3 års alder
- Kan begynne før 1 års alder
- Kan begynne hos små valper – problemer med å få stuerene
- Mulighets hos enda yngre (få dager gamle), eller til og med før de blir født?
- Små kull?

Diagnose av nyresvikt

Veterinærundersøkelse, urinprøve og blodprøver

Ultralyd undersøkelse som kan vise:

Underutviklet/unnormale/små nyrer

Utvidelse av tubuli (samlørør)

Patologi:

systiske ikke funksjonelle enheter (systiske nyrer)

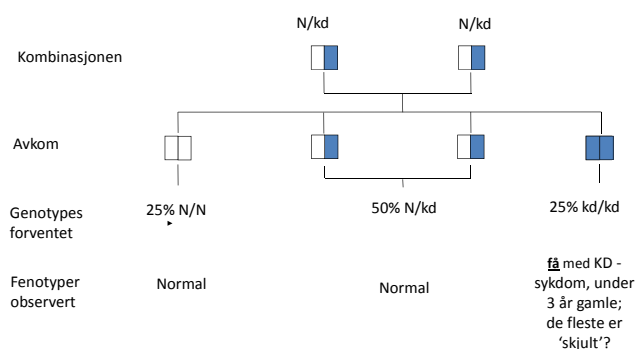
De første funnene i Storbritannia (fra informasjon fra hundenes eiere)

1. Per i dag, over 70 bekrefte tilfeller
2. Noen ganger flere tilfeller i samme kull/normale foreldre
3. I begynnelsen tett linjeavl på en enkelt hund – recessiv nedarving
4. Så, flere tilfeller som var mer fjerne slekninger
5. Genet finnes spredt ut i boxerpopulasjonen i Storbritannia
6. Men få tilfeller, hovedsaklig tisper – lav penetrans

Konklusjon:

JKD viser recessiv nedarving med lav penetrans (genet uttrykkes ikke alltid)

Recessive inheritance of juvenile kidney disease (JKD or KD)



Senere funn

1. JKD/JRD/RD har vært diagnostisert i Sverige; mange tilfeller
2. Finnes også i Amerika
3. Stammer fra alle deler av Europa
4. JKD finnes i kombinasjoner mellom hunder med forskjellige opprinnelsesland/alltid overvekt av tisper – kun ett gen

Konklusjon:
 Ansvarlig gen er utbredt,
 Har vært tilstede i rasen siden begynnelsen,
 blir lett oversett på grunn av sin lave penetrans

'Skjulte' tilfeller

Tre mulige mekanismer

1. Genetisk:
lav genetisk penetrans, genet ikke uttrykt (som ARVC)
2. Død:
Død før fødsel, som gir små kull, eller
tidlig død hos nyfødte, som gir 'fading puppy' syndrom
3. Nyrenes store reservekapasitet:
må ha >70% tap av funksjon før hunden får symptomer

Pågående forskning

1. Undersøke søsken av hunder med nyresvikt for lav spesifikk vekt av urin (USG):

- for å finne 'skjulte' JKD tilfeller, med noen positive resultat

2. Leting etter det ansvarlige genet:

- sammenligne DNA fra arvelige JKD tilfeller med det fra normale kontroller (utelukke 'skjulte' tilfeller)

Anbefaling

Unngå innavl,
spesielt tett innavl
så langt det går

Søken etter genet

- Undersøke homozygoti
- RNA sekvensering fra nyrevev
- En ny type GWAS analyse
- Sekvensering av hele genomet
