

# PSSM Typ 2 – eine genetische Myopathie

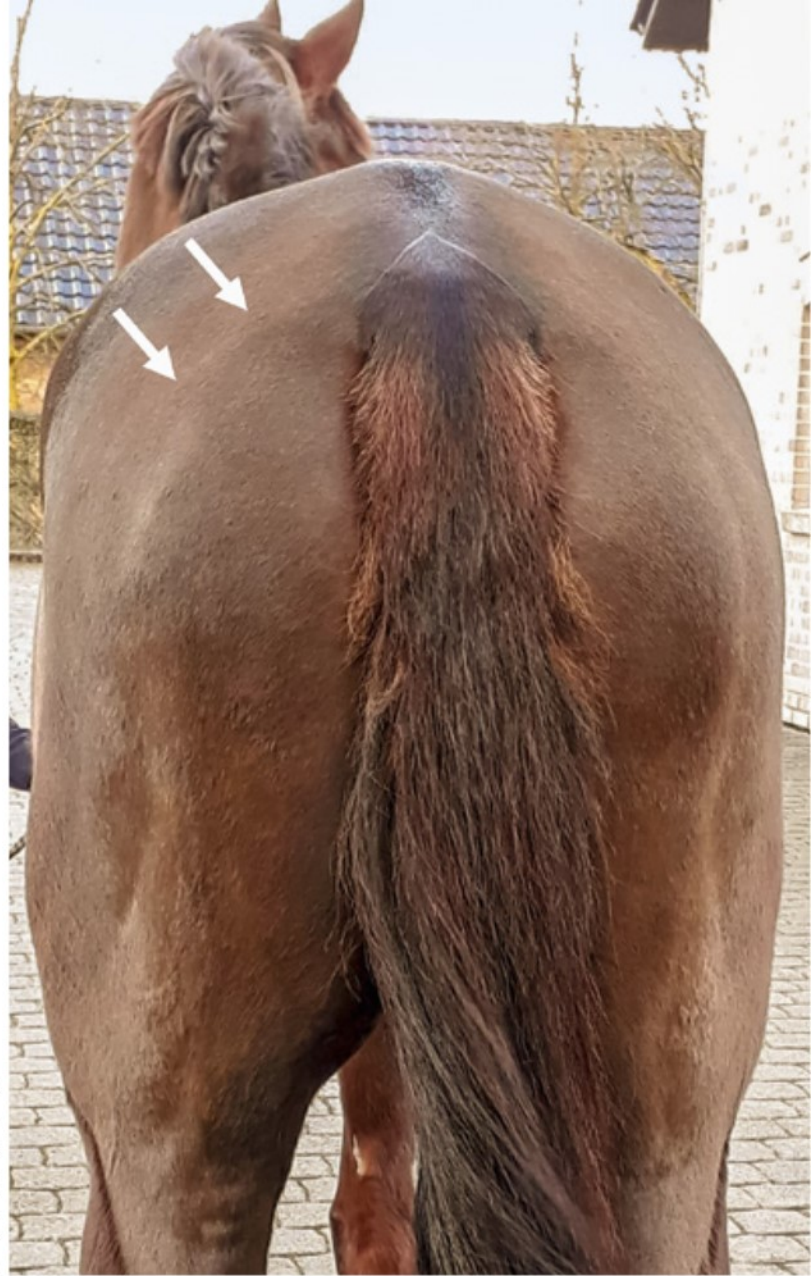
PSSM Typ 1, PSSM Typ 2 – die Symptome ähneln einander durchaus, die Genetik ist aber unterschiedlich. Symptome treten bei PSSM 2 erst ab etwa sieben Jahren auf. Ebenfalls ähnlich wie bei PSSM 1 lassen sich die klinischen Symptome durch optimal angepasste Haltung und Fütterung mildern. Weitere umfangreiche Studien über Genvarianten und Vererbung werden der Pferdezucht den Weg weisen.

**D**ie Polysaccharid Speicher Myopathie Typ 1 (PSSM1) findet sich insbesondere bei stark bemuskelten Rassen wie Kaltblüter, Schweres Warmblut und Quarter Horses. In der Pathogenese wird fehlerhaft zu viel Glykogen in den Muskelzellen eingelagert, was zu einer Schädigung führt. Grund hierfür ist eine Mutation des GYS1-Gens, ein Enzym der Glykogensynthese. Wenn dieses in der heutigen Zeit zu einer Muskelstörung führt, so hatte es eventuell in früheren Zeiten einmal einen Selektionsvorteil, da genau diese Pferde mit wenig Energiezufuhr ihre tägliche Leistung erbringen konnten. Tiere mit dieser Mutation zeigen sich in jungen Jahren besser entwickelt und sind optisch scheinbar stärker bemuskelt.

Bei der heutigen ‚Arbeitsleistung‘ und dem Überangebot von Zuckern in der täglichen Fütterung kommt es zu diesen Störungen im Muskelstoffwechsel. Durch eine Gendiagnostik kann die entsprechende Mutation diagnostiziert werden. Man findet die entsprechenden Anlagetragere, das bedeutet aber nicht, dass sie zwingend krank sind bzw. erkranken! In der Märzausgabe der R&P, S. 52-53, hat der westfälische Zuchtleiter Philipp Klingbeil hierüber in dem Beitrag „Was ist der Gendefekt PSSM?“ informiert.

Zu Anfang der Forschung an PSSM wurden Muskelbiopsien untersucht, dadurch konnten auch die fehlerhaften Glykogeneinlagerungen gefunden werden. In weiteren Forschungsarbeiten

Neunjährige Stute, die auffällig wurde mit deutlichem Muskelabbau und Steifheit in der Bewegung.



wurde dann die mutierte Variante des GYS1-Gens gefunden. Da aber nicht alle histologisch auffälligen Pferde diese GYS1-Mutation aufweisen, wurden die Pferde mit auffälligen Histologien in den Komplex PSSM2 einsortiert.

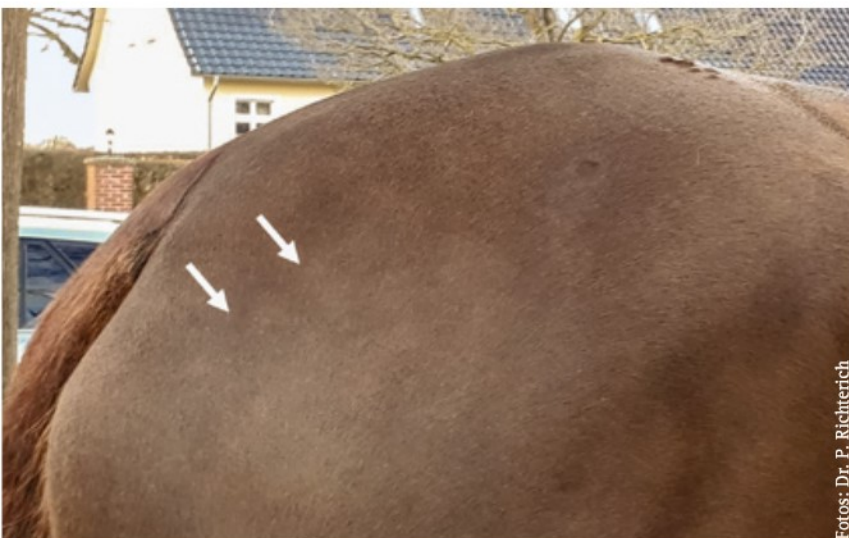
## Verschieden starke Schübe

Aber was ist PSSM2 genau? Das klinische Bild ist zu PSSM1 nicht so unterschiedlich. PSSM2 ist gekennzeichnet durch eine Muskelverspannung, Kreuzverschlag ähnliche Symptome mit einem schmerzhaften Muskelabbau, Gangunregelmäßigkeiten und bei den ersten Schüben eine Myoglobinurie (bräunlicher, lackfarbener Harn). Zusätzlich zeigen diese Pferde eine gewisse Trainingsintoleranz, Bewegungsunlust, wechselnde oder rezidivierende Lahmheiten. Weiter ausgebildete Pferde zeigen einen Unwillen, sich zu versammeln oder präsentieren deutliche Probleme im Galoppwechsel. Auch Symptome wie Hahnentritt oder ‚Shivering‘ werden

mit PSSM2 in Verbindung gebracht.

Die betroffenen Pferde weisen die klinischen Erscheinungen in der Regel erst mit circa acht Jahren in verschiedenen starken Schüben auf. Eigene Untersuchungen lassen aber auch teilweise Probleme schon in der Aufzuchtperiode mit schlechter körperlicher, insbesondere muskulärer Entwicklung vermuten. An PSSM2 erkrankten insbesondere leicht bemuskelte, edlere und höher im Blut stehende Pferde als wie bei PSSM1, das betrifft somit die Warmblüter, arabische und englische Vollblüter und deren verwandte Rassen. Bekannt ist auch, dass diese Varianten in der Quarter und Paint Horse-Zucht auch beobachtet werden und es hier ebenfalls zu klinischen Symptomen kommt, die teilweise sogar stärker ausgeprägt sein können.

Die meisten Tiere beginnen mit einer klinischen Erscheinung um das siebte bis neunte Lebensjahr. Polygene Anlagetragere können auch schon in sehr jungen Jahren auffällig werden, indem



Fotos: Dr. P. Richter/Reich

Wiederkehrende Lahmheiten, insbesondere der Hinterhand, traten auf. Delen (Pfeile) in der Muskulatur sind deutlich zu erkennen.



Bei der DNA-Untersuchung wurde sie mit n/P2 und n/P4 als Anlagenträgerin für PSSM2 bzw. MFM diagnostiziert.

sie sich bei gleicher Fütterung, Haltung und Entwurmungsprogramm schlechter entwickeln als ihre Stallgenossen. In den Blutwerten sind in vielen Fällen keine signifikanten Veränderungen zu erkennen. Bei einem ersten Schub der Erkrankung kann es zu einer moderaten Verschiebung der Kreatinkinase (CK) kommen, welche als ein muskelspezifisches Enzym nur bei Muskelschädigungen freigesetzt wird. Der wirtschaftliche Schaden entsteht bei PSSM2 deutlich später und nach weiteren Investitionen in das Zuchtprodukt als bei anderen bekannten pathogenetischen Erscheinungen.

### Gentest bringen – meist – Klarheit

Weitere Forschungsarbeiten zu PSSM2 zeigen, dass die Polysaccharide nicht pathognomonisch sind und auch die intramuskulären Werte von Glykogen nicht erhöht sind, lediglich eine unphysiologische Verteilung des Glykogens fällt auf. Vielmehr zeigen Biopsien

aus akuten Krankheitsstadien Veränderungen an der kleinsten Einheit der Muskelzelle – den Sarkomeren – auf. Daher sollte die Erkrankung genauer als Myofibrilläre Myopathie (MFM) bezeichnet werden, wird jedoch zur Verständlichkeit immer noch unter PSSM2 geführt. Zu diesem Komplex zählt auch der wiederkehrende Kreuzerschlag (RER, aus dem Englischen Recurrent Exertional Rhabdomyolysis), hierbei müssen die Muskelenzyme Kreatinkinase (CK) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) in einer Blutprobe nicht zwingend erhöht sein, was für einen klassischen Kreuzerschlag typisch ist.

Das Center for Animalgenetic in Tübingen bietet seit August 2018 einen Myopathie-Panel für PSSM2 an und hat in Europa die entsprechenden Lizenzen, dieses zu testen. Bei den aktuell vier bekannten Varianten (P2, P3, P4 und Px) handelt es sich um unterschiedliche Ansatzpunkte in der Muskelfunktion. P2 (Veränderung am Myotilin) und P3 (Veränderung am

Filamin C) sind wichtig für die kleinste Einheit einer Muskelzelle, wo eingehende Signale nach Signalübertragung physiologisch eine gerichtete Muskelbewegung erzeugen. Diese beiden genannten Varianten (P2 und P3) führen zu einer ähnlichen Symptomatik wie die Gliedergürtel-Muskel-Dystrophie (LGMD), welche in der Humangenetik bekannt ist. Zu den beiden anderen Varianten (P4 und Px) sind bislang keine Vergleiche in der Humanmedizin bekannt. P4 (Defekt von Myozenin-3) ist ebenso an der Signalvermittlung beteiligt. Die Varianten P2, P3 und P4 gehören somit zu den Myofibrillären Myopathien (MFM), in jeweils unterschiedlichen Typisierung. Px greift in der Regulation der muskulären Kalzium-Konzentration ein, die Mutation ist mit der Recurrent Exercise Rhabdomyolysis (RER) assoziiert. Die Px-Variante wird auch als Verstärker der klinischen Symptomatik der anderen Varianten betrachtet.

Pferde mit Krankheitssymptomen, aber einem negativen PSSM1-Ergebnis, können bei einer DNA-Untersuchung auf PSSM2 eventuell einen Ansatz zur Diagnosefindung bieten. Jedoch muss man dazu sagen, dass ein gewisser Prozentsatz auch im Test auf PSSM2 negativ sein kann.

Eine aktuelle, amerikanische Publikation aus Februar 2020 hat vier weitere Gene (P5, P6, P8 und K1) in diesem Zusammenhang identifiziert. Weitergehende klinische Analyse muss diesen Zusammenhang jedoch noch evaluieren. Grund dieser weiteren Forschung ist, dass Anlagenträger ohne klinische Symptome und ohne deutliche histologische Veränderungen bekannt sind. Ferner sind Pferde bekannt, welche in den vier bekannten Gensequenzen unauffällig sind, jedoch klinische Symptome und histologische Befunde aufweisen.

### Was bedeutet das für die Zucht?

Die vier in Europa kommerziell testbaren Varianten vererben sich autosomal-semidominant, wie es auch von PSSM1 bekannt ist. Die Frage ist nun: Wie soll in der Zucht mit den entsprechenden Anlagenträgern umgegangen werden? In der Anfangszeit von WFFS (Warmblood Fragil Foal Syndrome) sind viele Zuchttiere eliminiert worden, da sie Anlagenträger waren – dieses war fatal und tragisch, da eine große genetische Varianz verloren gegangen ist. Aus diesem Fehler müssen die Züchter und Zuchtverbände

lernen und in ihrem Zuchtprogramm einen sinnvollen Umgang erarbeiten, um eine maximale genetische Diversität zu erhalten. In den nächsten Jahren werden, wie auch in der Rinderzucht, durch die Analyse des Genoms weitere Gendefekte auftreten.

Erbpathologisch sollten jedoch die Tiere aus der Zucht ausgeschlossen werden, die eine deutliche Problematik in Verbindung mit klinischen Symptomen ausweisen. Insbesondere homozygote Anlagenträger, da sie die entsprechende Variante zu 100 % ihren Nachkommen weitergeben. Zuchttiere, welche zwei und mehr Anlagen aufweisen, auch wenn diese Anlagen nur heterozygot vorliegen, müssen genau so kritisch betrachtet werden. Für diesen Komplex besteht genauso immer noch Forschungsbedarf, deswegen sollte man alle essenziellen Daten (Klinik, Biopsie und DNA-Analyse) sammeln und zusammen analysieren. Bei den Quarter Horses in den Vereinigten Staaten wird schon wesentlich länger an diesem Komplex geforscht. Allerdings sind die Ergebnisse nicht vollständig oder nur bedingt auf die Warmblutzucht zu übertragen, da sich in dieser Rasse weitere Erbvariationen auf anderen Genen befinden, welche bislang in der Warmblutzucht nicht bekannt sind.

## Auswirkungen der Varianten

Variante	Gen	Chromosom	Vererbung	Auswirkung
P1	GYS1	10	semidominant	PSSM1
P2	MYOT	14	semidominant	PSSM2 / MFM Typ 3
P3	FLNC	4	semidominant	PSSM2 / MFM Typ 5
P4	MYOZ	14	semidominant	PSSM2 / MFM Typ 4
Px	CACNA2D3	16	semidominant	PSSM2 / RER
P5	nicht bekannt		rezessiv	
P6	nicht bekannt		rezessiv	
P8	nicht bekannt		semidominant	PSSM2 / MFM
K1	nicht bekannt		semidominant	PSSM2 / MFM
	RYR1	10	semidominant	Maligne Hyperthermie

### Einfluss von Umwelt und Fütterung

Es gibt Pferde in der deutschen Warmblutzucht, die homogen für eine Variante und sportlich hocheffizient sind, ebenso sind Pferde mit einer oder zwei einzelnen heterozygoten Anlagen ohne Symptome bekannt. Deswegen brauchen wir alle verfügbaren Daten, da auch Totalausfälle in der Pferdezucht existieren, welche teilweise nur eine Genvariation aufweisen.

Beispiele hierzu von ehemals erfolgreichen Sportpferden und gekörnten Hengsten sind bekannt, wenn sie hier auch namentlich nicht aufgeführt wer-

den dürfen. PSSM1 erkrankte Pferde lassen sich bei einer entsprechenden Fütterung und Haltung gut ‚therapieren‘. Für PSSM2 und hier insbesondere mit MFM werden die gleichen Empfehlungen gegeben. Das bedeutet Kohlenhydrate einsparen durch weniger Kraftfutter, dafür wertvolle Proteine und Öle als Energieträger füttern, Aufwärmphasen und Pausen verlängern.

In einer Studie von Williams und Mitarbeitern (2018) konnte jedoch gezeigt werden, dass etwa die Hälfte aller PSSM2 erkrankten Pferde nach entsprechender Optimierung wieder Fortschritte im Training erzielte bzw. die Ausgangssituation wieder erreicht wurde. Ein Vitamin E Mangel konnte in dieser Studie häufig nachgewiesen werden, eine Substitution wurde von den Probanden als wirksam eingestuft. Eigene Erfahrungen aus dem Patientengut zeigen ebenfalls einen Mangel an Zink und geringgradig auch Selen. Bei Pferden mit Px (RER) haben die Haltungsoptimierungen einen wesentlich stärkeren positiven Einfluss.

Als Proteinquellen eignen sich vor allem Luzerne oder Esparsette, da sie zusätzlich einen sehr guten Rohfaseranteil besitzen und in früheren Jahren schon bekannte Fütterungsbestandteile waren. Zusammenfassend muss man die Tier-Umwelt-Interaktion beachten. Haltung und Fütterung müssen bedarfs- und altersgerecht sein. Hier ist insbesondere die Wertigkeit der Aminosäuren, der Energie, der Rohfaser mit ihrer entsprechenden Verdaulichkeit und auch die Mineralisierung essenziell. Pferde müssen gearbeitet und gefordert bzw. gefördert werden, ohne sie dabei zu überfordern. Die ‚klassische‘ Skala der Ausbildung sollte hier eine empfehlenswerte Richtlinie darstellen.

*Dr. Peter Richterich, Pferdepraxis auf Boyenstein, Beckum  
www.pferdeklinik-boyenstein.de*

## Standpunkt des Westfälischen Pferdestammbuchs

**Philipp Klingbeil, Zuchtleiter des Westfälischen Pferdestammbuchs, kommentiert die Erkenntnisse und die Bedeutung von PSSM2 für die Pferdezucht:**

„Die zunehmende Aufschlüsselung des tierischen Genoms gibt in vielen Punkten bereits eine unterstützende Antwort innerhalb der Tierzucht. Natürlich wirft eine Vielzahl an Informationen auch eine Vielzahl an Fragen auf. Wir werden seit einiger Zeit mit anderen „Problematiken“ als sonst konfrontiert – mit denen unsere Pferde aber seit Generationen bereits leben. Die züchterisch zu bearbeitenden Genvariationen CA (Cerebelläre Abiotrophie), WFFS (Warmblood Fragile Foal Syndrome) und PSSM1 (Polysaccharid Speicher Myopathie Typ 1), sind in den letzten Monaten und Jahren als verpflichtender Gentest in der Pferdezucht aufgenommen worden.

Anders als bei WFFS und CA führt PSSM2 nicht zu einem sofortigen bzw. frühzeitigen wirtschaftlichen Verlust für den Züchter. Mit zunehmendem Alter

und durch eine Tier-Umwelt-Interaktion als Auslöser, kann es zu verschiedenen klinischen Auffälligkeiten, ähnlich PSSM1 kommen.

Der aktuelle Stand der Wissenschaft zeigt auf, dass es mehrere Allele gibt, die für verschiedene klinische Erscheinungsbilder stehen und die in einer gewissen (Verpaarungs)-Kombination unterschiedliche Symptome hervorrufen.

Dies wirft viele weitere Fragen über Gründe des Ausbruchs, Verlauf und Symptomatik, genetische Verteilung und deren Häufigkeit in der Pferdezucht auf, aber auch die Frage, wie hoch die weitere Anzahl an Genvarianten ist. Diese Fragen lassen sich aufgrund der Komplexität nur mit umfangreichen Studien beantworten, weshalb wir als Verband bereits in gutem Kontakt mit Forschungsinstituten stehen. Auch die Zusammenarbeit mit anderen Verbänden ist gewährleistet, da PSSM2 ein Thema der Reitpferdezucht ist, das nicht verbandsintern bearbeitet werden kann!“

