

Polysaccharid-Speicher-Myopathie – eine Übersicht

Ulrike Schumann und René van den Hoven

Klinisches Department für Kleintiere und Pferde, Klinik für Pferde, Abteilung Interne Medizin, Veterinärmedizinische Universität Wien

Zusammenfassung: Die Polysaccharid-Speicher-Myopathie (PSSM) wurde kürzlich beim Noriker und Haflinger festgestellt und konnte insgesamt bisher bei ca. 35 Pferderassen nachgewiesen werden. Die unterschiedlichen Prävalenzen sind insgesamt derartig hoch, dass die Erkrankung eine große Praxisrelevanz hat. In dieser Übersicht werden die wichtigsten Aspekte bezüglich der Erkrankung, der Diagnostik und des Managements kurz zusammengefasst. Eine große Hilfe für die Diagnose von PSSM-Typ 1 ist der Gentest auf eine bestehende GYS-1-Mutation, allerdings kann PSSM-Typ 2 nur durch die Histologie von Muskelbiopsien diagnostiziert werden. Das Management der beiden Formen besteht vor allem in einer kohlenhydratarmen, fettreichen Fütterung und regelmäßiger und ausreichender Bewegung.

Schlüsselwörter: Pferd / Haflinger / GYS-1 / PSSM

Polysaccharide Storage Myopathy – a review

Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM) has recently been found in the Noriker and Haflinger breed and it has been documented for about 35 other horse breeds. The different prevalence rates are such that the disease is of high practical relevance. In this overview the important aspects of the disease itself, diagnosis and management are briefly summarized. A great help in the diagnosis of PSSM type 1 is the gene test for GYS-1 mutation. However, PSSM type 2 can only be diagnosed by histology of muscle biopsies. The management of both forms is mainly by carbohydrate-poor and fat-rich diets and providing regular and sufficient exercise.

Keywords: Horse / Haflinger / GYS-1 / PSSM

Korrespondenz: Mag. Ulrike Schumann, Klinisches Department für Kleintiere und Pferde, Universitätsklinik für Pferde, Abteilung Interne Medizin, Veterinärmedizinische Universität Wien (Vetmeduni Vienna), Veterinärplatz 1, 1210 Wien, E-Mail: ulrike.schumann@vetmeduni.ac.at

Zitation: Schumann U., van den Hoven R. (2014) Polysaccharid-Speicher-Myopathie – eine Übersicht. Pferdeheilkunde 30, 394-396

Einführung

Unabhängig von der eigentlichen Ätiologie führen Myopathien oft zu einem ähnlichen klinischen Bild (Aleman 2008). In der Literatur werden Begriffe wie Kreuzschlag oder Montagskrankheit erwähnt, und damit vorrangig die klinischen Symptome beschrieben. Bei belastungsinduzierten Myopathien differenziert man klinisch zwischen sporadisch auftretenden Formen (Sporadic exertional rhabdomyolysis, SER) und chronischen Formen (Aleman 2008). Die chronischen Formen werden auf eine generelle Störung des Muskelstoffwechsels zurückgeführt, z.B. die wiederkehrenden, belastungsbedingten Kreuzschläge bei Vollblutpferden oder Trabern (Recurrent exertional rhabdomyolysis, RER) oder auch wiederholte Rhabdomyolyse im Rahmen der Kohlenhydratspeicherkrankheit PSSM. Zwischen den Episoden zeigen die Pferde keine klaren Symptome.

PSSM (Polysaccharide storage myopathy) wurde erstmals im Jahr 1992 bei Quarter Horses mit leistungsinduzierter Rhabdomyolyse beschrieben (Valberg et al. 1992). Etwa 16 Jahre später wurde eine damit in Zusammenhang stehende Mutation im Glycogen Synthase-Gen (GYS1) entdeckt (McCue et al. 2008a), in der Nomenklatur nun PSSM-Typ 1 genannt.

PSSM und die GYS1-Mutation

Die Variabilität der Symptome bei an PSSM-erkrankten Tieren ist groß und reicht von phänotypisch kaum bemerkbaren Symptomen über gravierende Kreuzschlag-Episoden bis hin

zu Fällen mit letalem Ausgang (Schwarz und van den Hoven 2010). Typisch sind wiederholte Gangunregelmäßigkeiten ohne zugrunde liegendes orthopädisches Problem, Muskelzittern, Schwitzen bereits bei geringer körperlicher Anstrengung, Trägheit, aber auch Rücken-Steifigkeit und Muskelmasseverlust an den Hintergliedmaßen oder/und Rücken. Häufig sind besonders ruhige und leichtfuttrige Pferde betroffen. Akute Krankheitsschübe können wiederholt auftreten. Im Laufe der Zeit wurde ein Teil dieser großen phänotypischen Varianz auf verschiedene physiologische und zelluläre Vorgänge, aber auch auf einen polygenetischen Hintergrund zurückgeführt.

Bei Quarter Horses wurde auf Chromosom 10 das RYR1-Gen identifiziert, teilweise auch bei Englischen Vollblütern. Das RYR1-Gen wird beim Menschen für den Großteil der Erkrankungsfälle an Maligner Hyperthermie verantwortlich gemacht. In der Tierproduktion ist diese Erkrankung unter der Bezeichnung Porcines Stress-Syndrom sehr bekannt. Pferde mit einer GYS1- und RYR1-Mutation zeigten nach genormten Belastungstests deutlichere Symptome, als Pferde die ausschließlich die GYS1-Mutation aufwiesen (McCue et al. 2009a).

Interessant ist aber weiterhin, dass auch Tiere ohne die typische GYS1-Mutation große Mengen an abnorm geformten Polysacchariden in ihrer Muskulatur speichern können (McCue et al. 2008a,b). Diese Form wird mittlerweile als PSSM-Typ 2 bezeichnet und betrifft etwa 25 % der Quarter Horses mit typischen histologischen Veränderungen, 11 % der

Belgischen Kaltblüter und 80% der bisher untersuchten Warmblutpferde (Mickelson et al. 2013).

GYS1 kodiert für die Muskelform der Glykogensynthese, ein Enzym, das für den Aufbau von Glykogen im Muskel notwendig ist. Die primäre Aufgabe dieses Enzyms ist die Polymerisation von Glucose in α 1,4-glykosidischer Bindung, wobei UDP-Glucose endständig an vorhandene Glykogenketten angehängt wird. Zusammen mit dem Glycogen-Branching-Enzym entstehen so verzweigte Glykogenketten.

Ein Mangel von Glykogensynthese wird für erbliche Zuckerspeicherkrankheiten, von denen noch elf weitere Varianten beim Menschen bekannt sind, verantwortlich gemacht. Beim Pferd sorgt die Mutation aber für eine paradoxe Zunahme (gain-in-function) der Enzymfunktion, wodurch weniger verzweigte, aber wesentlich längere lineare Polysaccharidketten entstehen, die vorallem in Typ2A-Muskelfasern gespeichert werden. Die mutierte GYS1 wirkt eigenständig und lässt sich kaum allosterisch regulieren. Die GYS1 Mutation wird wahrscheinlich unvollständig dominant vererbt (Naylor et al. 2012).

Durch einen mittlerweile kommerziell erhältlichen Gentest konnte diese Genmutation bei zahlreichen Rassen in Amerika und Großbritannien festgestellt werden (McCue et al. 2010), was dazu führte, dass auch in Europa viel Forschungsarbeit und Diskussion um dieses Krankheitsbild betrieben wird. So konnten wir in Österreich in einer Studie an 50 Haflingern einen Trägartieranteil der GYS1-Mutation von 18% feststellen (Schwarz et al. 2011). In einer weiteren Studie im Jahr 2013 an 108 Haflingern und 130 Norikern konnte sogar ein Trägartieranteil von 23% beim Haflinger und von 33% beim Noriker nachgewiesen werden (Schwarz et al. 2013).

PSSM Typ-2

PSSM Typ-2 kommt mindestens bei 18 Pferderassen mit unterschiedlicher Häufigkeit vor. Beide Formen der PSSM können schon bei Jungtieren diagnostiziert werden, ein signifikant höherer Anteil von PSSM-Typ2 tritt aber bei Pferden mit einem Alter von unter einem Jahr auf. Das durchschnittliche Alter bei Auftreten von klinischen Symptomen von Tieren mit PSSM-Typ 1 scheint höher zu sein, als jenes von Tieren mit PSSM des Types 2 (Mickelson et al. 2013).

Für PSSM-Typ2 gibt es derzeit keinen Gentest, ein Nachweis ist nur histologisch möglich. Die klinischen Symptome der erkrankten Tiere sind ebenso unspezifisch wie beim Typ 1. Die Definition dieses Krankheitsbildes ist dazu noch nicht vollständig geklärt (Mickelson et al. 2013). Wahrscheinlich ist, dass auch PSSM-Typ2 eine genetische Grundlage besitzt. So wurde kürzlich bei Quarter Horses eine Region im Genom gefunden, die stark assoziiert zu sein scheint mit PSSM-Typ2 (Teixeira et al. 2014).

Bei reinrassigen englischen und arabischen Vollblütern und Trabern konnte die GYS1-Mutation bisher nicht nachgewiesen werden, allerdings wurde bisher nur eine geringe Anzahl an Tieren getestet. Die typischen histologischen Veränderungen konnten allerdings für Vollblüter nachgewiesen werden (McCue et al. 2006).

Diagnostik

Der Gen-Test, womit die Mutation in Blut- oder Haarproben nachgewiesen und der Trägerstatus mitbestimmt wird (Homo- oder Heterozygot), ist kostengünstig und wird von zahlreichen Labors angeboten. Je nach Trägerstatus kann sich das klinische Bild dramatisch unterscheiden, wobei homozygote Träger deutlich häufigere und stärkere klinische Symptome zeigen.

Die klinische Labordiagnostik, vor allem die Bestimmung der Enzymaktivitäten von CK, AST und LDH eignen sich nur bedingt zur Diagnosestellung der PSSM. Oft wird zu einem submaximalen Belastungstest geraten, wodurch die hauptsächlich betroffenen Typ2A-Fasern belastet werden sollen. Dabei soll bei Blutabnahmen sechs und 24 Stunden nach Belastung ein deutlicher Anstieg der Enzymaktivitäten zu verzeichnen sein um das mind. 3-fache des Ruhewertes. Leider ist dieser Test sehr unspezifisch, eine Erhöhung von CK, AST und LDH gibt noch keinen Hinweis auf die Art der Erkrankung. Weiterhin zeigt sich ein positives Ergebnis meist nur bei stark betroffenen Individuen, die ohnehin schon klinisch auffällig sind. So zeigten gut trainierte GYS1-heterozygote Haflinger normale CK und AST Werte sowohl in Ruhe als auch nach Belastung (Schwarz und van den Hoven 2010). Bei Tieren, die klinisch verdächtig sind, aber ein negatives Gen-Test-Ergebnis aufweisen, empfiehlt sich daher eine Biopsie (McCue et al. 2009), vorzugsweise der veränderten, hypotrophierten Muskulatur bzw. der hauptsächlich betroffenen Hinterhandmuskeln M. semitendinosus und M. gluteus medius (Valentine et al. 1998). Eine offene Biopsie ist dabei meist unumgänglich, da mittels Nadel-Biopsie generell zu wenig Material für eine sichere Diagnosestellung gewonnen werden kann. Am besten geeignet sind Gefrierschnitte der Muskulatur, bei zügigem Transport reicht aber auch die Kühlung der Probe aus. Formalisierte Proben sind zur Diagnosestellung nicht geeignet.

Gold-Standard für die Diagnose-Stellung ist der Nachweis von grobkörnigen PAS-positiven, Amylase-negativen Einschlüssen im Zytoplasma der Muskelzellen (McCue et al. 2009b). Diese kommen vorrangig bei Tieren mit der GYS1-Mutation vor. Aber auch feinkörnige, eher unter dem Sarkolemm gelegene PAS-positive, aber Amylase verdauliche Einschlüsse sind beweisend für PSSM, diese sind vorrangig bei Tieren ohne die GYS1-Mutation zu finden. Anhand anderer histologischer Kriterien, wie z.B. zentral gelegenen Kernen, Variation der Faser-Größe oder Anzeichen von Entzündung in der Färbung mit HE kann nur eine Myopathie bzw. chronische Entzündung diagnostiziert werden, aber es kann nicht sicher auf das Vorliegen einer PSSM geschlossen werden. Je nach Schweregrad der Erkrankung kann daher auch die histologische Diagnosestellung schwierig sein, weswegen es sich empfiehlt, erfahrene Laboratorien zu nutzen.

Therapie

Es gibt keine Heilung für diese Erkrankung. Mit angepasster Fütterung und Management-Maßnahmen können diese Tiere aber symptomfrei bleiben und auch sportlich genutzt werden (Tryon et al. 2009). „High fibre, low grain, high fat“ beschreibt die Fütterungsempfehlungen am besten. Da Tiere mit PSSM eine vermehrte Insulinsensitivität aufweisen (de la Corte et al. 1999), und Kohlenhydrate leichter und schneller

in die Muskelzelle transportieren können, liegt das Hauptaugenmerk auf einer Reduktion des Kohlehydratanteils im Futter. Heu sollte in einer Menge von 1,5 bis 2 kg/100 kg KG verfüttert werden, es eignet sich Gras- oder Leguminosen-Heu. Dagegen sollte Hafer- oder Gerstenheu vermieden werden.

Um auszuschließen, dass das Heu zu viele leicht lösliche Kohlehydrate enthält, kann bei schwerwiegenden Fällen auch eine Heuanalyse hilfreich sein. Gegebenenfalls kann dann besonders kohlehydrathaltiges Heu für 30 Minuten gewässert werden, um einen Teil der wasserlöslichen Zucker auszuwaschen. Weniger als 10 % der DE (verdauliche Energie) sollte aus nichtstrukturierten Kohlehydraten, also Einfachzuckern wie Glukose, Fruktose oder Laktose und Stärke bestehen.

Auf Konzentrate oder Kraftfutter, die Getreide oder Melasse enthalten, sollte verzichtet werden. Ziel ist es, der Muskulatur alternative Energiequellen in Form von Fetten anzubieten und damit die Energiegewinnung über die β -Oxidation zu stimulieren (Valentine et al. 2001). Bis zu 15 % des täglichen Energiebedarfes kann durch Fette ersetzt werden, wichtig ist allerdings die langsame Zufütterung und Steigerung der Produkte, um Koliken und Dysbakteriosen zu vermeiden.

Gute Fettquellen sind z.B. Maiskeim-Öl (je nach Belastung bis zu 600 ml/Tag) oder Reis-Kleie (0,5 kg/d bei leichter Arbeit, bis zu 2 kg/d bei schwerer Arbeit). Eine Rationsberechnung kann hilfreich sein, um einer Verfettung der Tiere vorzubeugen, eine genaue Anpassung der Futter-Menge an die geleistete Arbeit ist daher unumgänglich (McKenzie et al. 2009). Bei Akzeptanzproblemen der fettreichen Futtermittel dürfen Äpfel, Karotten oder etwas Apfelsaft in Maßen zugegeben werden. Auch eine Mischung mit Heucobs hilft oft, die Aufnahme durch die Tiere zu verbessern.

Die Zugabe von Mineral- und Vitaminzusatzfutter mit ausgeglichenem Calcium-Phosphor-Verhältnis (1:1 oder 2:1) ist möglich. Bei qualitativ hochwertigem Heu werden allerdings die benötigten Mineralstoffe und Vitamine meist schon mit dem Futter aufgenommen.

Bei Weidegang können Weidemaulkörbe helfen, eine Aufnahme großer Mengen Gras in kurzer Zeit zu vermeiden, generell ist dabei Gras im Frühjahr deutlich reicher an Stärke und Zucker, verglichen mit Gras im Hochsommer, entsprechend sollten die Zeiten des Weidegangs angepasst werden. Die Bewegungsempfehlungen decken sich mit den allgemeinen Empfehlungen für Pferde mit Kreuzschlag. Eine regelmäßige, am besten tägliche Bewegung ist günstig, Koppel- oder Offenstallhaltung empfiehlt sich daher. Betroffene Tiere sollten kaum Boxenruhe haben und stets die Möglichkeit, sich zu bewegen.

Nach einer akuten Kreuzschlagepisode ist zur Abheilung vorerst Boxenruhe notwendig. Nach 14 Tagen bzw. nach Rückkehr der Muskelenzymwerte in die Norm sollte mit leichter Arbeit begonnen werden. Die Arbeit sollte sofort beendet werden, bzw. die Steigerung der Bewegungsdauer verlangsamt, wenn Zittern, Schwitzen, Muskelsteifheit oder Gangabnormalitäten auftreten. Für den dauerhaften Erfolg ist eine Kombination aus Fütterungs- und Bewegungsmaßnahmen notwendig, was für die Besitzer der betroffenen Tiere oft einen erheblichen Zeitaufwand bedeutet. Eine Adaptation der Muskulatur

und die ersten positiven Auswirkungen der Fütterungs- und Haltungsmaßnahmen sind nach ca. 4 Monaten zu erwarten.

Literatur

- Aleman M. (2008) A review of equine muscle disorders. *Neuromuscular disorders* : NMD 18, 277–87 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395447>
- de la Corte F.D., Valberg S. J., MacLeay J. M., Williamson S. E., Mickelson J. R. (1999) Glucose uptake in horses with polysaccharide storage myopathy. *Am. J. Vet. Res.* 60, 458–462
- McCue M. E., Ribeiro W. P., Valberg S. J. (2006) Prevalence of polysaccharide storage myopathy in horses with neuromuscular disorders. *Equine Exercise Physiology / Equine Vet. J. Suppl.* 36, 340–344
- McCue M. E., Valberg S. J., Miller M. B., Wade C., DiMauro S., Akman H. O., Mickelson J. R. (2008a) Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics* 91, 458–466
- McCue M. E., Valberg S. J., Lucio M., Mickelson J. R. (2008b) Glycogen synthase 1 (GYS1) mutation in diverse breeds with polysaccharide storage myopathy. *Vet. Int. Med.* 22, 1228–1233
- McCue M. E., Valberg S. J., Jackson M., Borgia L., Lucio M., Mickelson J. R. (2009) Polysaccharide storage myopathy phenotype in quarter horse-related breeds is modified by the presence of an RYR1 mutation. *Neuromusc. Disord.* 19, 37–43
- McCue M. E., Anderson S. M., Valberg S. J., Piercy R. J., Barakzai S. Z., Binns M. M., Distl O., Penedo M. C. T., Wagner M. L., Mickelson J. R. (2010) Estimated prevalence of the Type 1 Polysaccharide Storage Myopathy mutation in selected North American and European breeds. *Anim. Genetics* 41 Suppl 2, 145–149
- McKenzie E.C., Firshman A. M. (2009) Optimal diet of horses with chronic exertional myopathies. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 25, 121–135, vii
- Mickelson J. R., Valberg S. J., Finno C. J., McCue M. E. (2013) *Genomics of muscle disorders*. in: *Equine genomics*, John Wiley and Sons, New York, First Edition, 171–185
- Naylor R. J., Livesey L., Schumacher J., Henke N., Massey C., Brock K. V., Fernandez-Fuente M., Piercy R. (2012) Allele Copy Number and Underlying Pathology are associated with subclinical severity in Equine Type 1 Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM1). *PLOS ONE* 7, 1–9
- Schwarz B., van den Hoven R. (2010) Glycogen synthase 1 mutation causing PSSM in 2 Austrian Haflingers. *Wien. Tierärztl. Mschr.* 97, 302–306
- Schwarz B., Ertl R., Zimmer S., Netzmann Y., Klein D., Schwendenwein I., van den Hoven R. (2011) Estimated prevalence of the GYS-1 mutation in healthy Austrian Haflingers. *Vet. Rec.* 169, 583
- Schwarz B., Zimmer S., Netzmann Y., Reiter S., Aabel H., Klein D., Schwendenwein I., van den Hoven R. (2013) Presence of the GYS1-mutation in Austrian Haflingers and Norikers. *Proceedings of the 13th International Congress of the World Equine Veterinary Association WEVA*.
- Teixeira R., Fritz K., Mickelson J. R., Valberg S. J., Anderson S., McCue M. E. (2014) Molecular Basis of Type 2 Polysaccharide Storage Myopathy. In: *Plant & Animal Genome XXII*. San Diego, CA.
- Tryon R. C., Penedo M. C., McCue M. E., Valberg S. J., Mickelson J. R., Famula T. R., Wagner M. L., Jackson M., Hamilton M. J., Nooteboom S., Bannasch D. L. (2009) Evaluation of allele frequencies of inherited disease genes in subgroups of American Quarter Horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 120–125
- Valberg S. J., Cardinet G. H., Carlson G. P., DiMauro S. (1992) Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. *Neuromusc. Dis.* 2, 351–359
- Valentine B. A., Divers T. J., Murphy D. J., Todhunter P. G. (1998) Muscle biopsy diagnosis of equine motor neuron disease and equine polysaccharide storage myopathy. *Equine Vet. Educ.* 10, 42–50
- Valentine B. A., van Saun R. J., Thompson K. N., Harold F. (2001) Role of dietary carbohydrate and fat in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219, 1537–1544