

NARC - Narkolepsie

Englisch: Narcolepsy

Testdauer: 7 - 10 Tage (ab Probeneingang im Labor)

Abkürzung: NARC

Synonyme:

Rassen: Labrador Retriever

Erbgang: autosomal rezessiv

Betroffenes Gen: *HCRT2 - Hypocretin (Orexin) Rezeptor 2*

Mutation: Basenaustausch G > A (Punktmutation)

Beschreibung: Die Narkolepsie - NARC - ist eine angeborene neurologische Erkrankung, welche sich auf das Schlafverhalten der betroffenen Hunde auswirkt. Die Ursache für die Narkolepsie bei der es zu Tagesschläfrigkeit, Schlafattacken, Schlafähmung und emotionsbedingtem kurzzeitigem Verlust des Muskeltonus ohne Bewusstseinsstrübung (Kataplexie) kommt, ist auf das genetisch bedingte Vorliegen einer erheblichen Störung bzw. einer vollständigen Hemmung des HCRT-Rezeptors 2 zurückzuführen. Der physiologische Zusammenhang zwischen dieser Störung und dem klinischen Erscheinungsbild der NARC konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden (Lin et al. 1999). Hypocretine, auch als Orexine bezeichnet, sind Neuropeptide, die an verschiedenen Funktionen beteiligt sind und durch den Hypothalamus kontrolliert werden. Dazu zählen Hungergefühl (Sakurai et al. 1998), Regulation von Schlaf, Gleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Verbrauch (Energiehomöostase) sowie neuroendokrine und autonome Nervenfunktionen (Sakurai 2002). Hypocretin 1, 2 und HCRT-Rezeptor 2 scheinen im Zusammenspiel mit verschiedenen Neurotransmittersystem zu den wichtigsten Neuromodulatoren des Schlafes zu gehören. Möglicherweise ist dieses Zusammenspiel vor allem während der Entwicklungsphase des Tieres wirksam und von Bedeutung. Im Laufe der Entwicklung scheint die Bedeutung des HCRT-Rezeptors 2 allerdings abzunehmen. Dies könnte die Ursache für die schwerwiegenden Symptome bei betroffenen Hunden im Alter zwischen vier und sechs Monaten erklären, die aber im Verlauf der Erkrankung zu einem Rückgang der klinischen Anzeichen führt (Lin et al. 1999). Untersuchungen zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollhunden ein erhöhtes Auftreten von Veränderungen in Hirnbereichen, die mit der Steuerung des Schlafes und mit der Reaktion auf Schrecken in Verbindung gebracht werden (Siegel et al. 1999).

Symptome: Erste Anzeichen, wie häufiges Einschlafen und veränderter Schlafrhythmus treten von Geburt an auf. Das klinische Erscheinungsbild der Kataplexie ist bei allen betroffenen Hunderassen dasselbe. Unterschiede zwischen den einzelnen Hunderassen bestehen lediglich hinsichtlich des Alters bei Ausbruch der Krankheit sowie des Schweregrades der Symptome. Häufig sind die Symptome in der präpubertären Phase deutlich schwerer als beim erwachsenen Hund. Erste klinische Anzeichen, wie kataplektische Episoden, treten bei größeren Rassen bereits vor dem sechsten, bei kleineren Rassen zwischen vierten und 16. Lebensmonaten auf und stehen stets in Zusammenhang mit einem

erregenden Ereignis wie der Futteraufnahme. Zudem erkranken Hunde kleinerer Rassen häufig stärker als größere Hunde. Auffälligstes Symptom der NARC ist eine vorübergehende schlaffe Lähmung einzelner Muskelgruppen (partielle Lähmung) oder der gesamten Skelettmuskulatur (totale Lähmung), eine sogenannte Kataplexie. Beginnend mit einer Schwäche der Hinterbeine kommt es zu plötzlichem Hinsetzen oder Hinfallen mit anschließender Bewegungsunfähigkeit. Der Lähmungszustand hält von wenigen Sekunden bis zu Minuten an, lässt sich durch Berühren oder lautes Ansprechen des Hundes in den meisten Fällen sofort aufheben (Knecht et al. 1973; Mitler et al. 1976; Baker et al. 1982).

Genetische Ursache: Grund für die genetisch bedingte Narkolepsie beim Labrador Retriever ist eine Mutation im *HCRT2*-Gen auf dem Hundechromosom 12 (Lin et al. 1999). Durch den Austausch der Base Guanin (G) durch ein Adenin (A) kommt es zu einer Löschung von 122 Basen (Shapiro und Senapathy 1987) an einer wichtigen Position und das *HCRT2*-Protein kann nicht mehr korrekt und voll funktionsfähig hergestellt werden. Dieses sogenannte gestörte Spleißen führt zu einer Leserasterverschiebung und somit zu einem verfrühten Produktionsstops des *HCRT2*-Proteins (Lin et al. 1999).

Vererbung: Die genetisch bedingte Narkolepsie beim Hund wird autosomal rezessiv vererbt. Damit es tatsächlich zu einem Ausbruch der Erkrankung kommt, müssen zwei veränderte Genkopien vorliegen. Das bedeutet, dass sowohl die mütterliche, als auch die väterliche Kopie des *HCRT2*-Gens die genetische Veränderung aufweisen müssen. Männliche und weibliche Tiere können gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sein. Anlageträger (carrier), also Tiere die nur eine veränderte Kopie besitzen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht von der Erkrankung betroffen sein. Durch die genetische Testung von Hunden auf Veränderungen im *HCRT2*-Gen kann festgestellt werden, ob ein Hund frei (free), Anlageträger (carrier) oder Merkmalsträger (affected) von der NARC ist.

Zuchtrelevanz: Bei autosomal rezessiven Erbgängen sind Anlageträger in der Regel selbst nicht erkrankt, können aber den Gendefekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % an die Nachkommen weitergeben. Würden demnach 2 Anlageträger miteinander verpaart werden, entstehen aus dieser Zucht zu 25 % erkrankte (affected) Nachkommen. Dies bedeutet aber nicht, dass Anlageträger generell aus der Zucht ausgeschlossen werden müssen. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass der Zuchtpartner NARC-frei (clear) ist. Hunde, die keine Überträger der Mutation sind, haben kein erhöhtes Risiko, betroffene Welpen zu bekommen.

Mittels genetischem Test, welcher basierend auf den wissenschaftlichen Erkenntnissen in unserem Labor durchgeführt wird, kann eine Veränderung des verantwortlichen Gens eindeutig nachgewiesen werden. Die daraus gewonnenen Informationen über die genetische Veranlagung des untersuchten Tieres ermöglichen dem Züchter eine genaue Planung zukünftiger Verpaarungen.

Genotypen: Nachfolgende Genotypen können für die Narkolepsie - NARC gegeben sein:

N / N
NARC-frei (clear)
Der Hund besitzt 2 normale Gene und kann keine NARC entwickeln bzw. kein krankes *HCRT2*-Gen an seine Nachkommen weitergeben

N / NARC
NARC-Anlageträger (carrier)
Der Hund besitzt 1 normales Gen und 1 verändertes *HCRT2*-Gen (heterozygot). Die Veränderung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf die Gesundheit haben. Das veränderte Gen wird mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben

NARC / NARC
NARC-Merkmalsträger (affected)
Der Hund besitzt 2 veränderte *HCRT2*-Gene (homozygot) und wird ab einem bestimmten Alter von

der Erkrankung selbst betroffen sein. Die veränderten Gene werden mit 100%iger Wahrscheinlichkeit an die Nachkommen weitergegeben.

Testablauf: Die Analysen werden in unserem Labor basierend auf Mundschleimhautabstrichen des zu testenden Tieres durchgeführt. Das Testresultat wird per Mail bzw. auf Wunsch per Post zugesendet.

Literatur:

Lin, L., Faraco, J., Li, R., Kadotani, H., Rogers, W., Lin, X., Qiu, X., de Jong, P.J., Nishino, S. und Mignot, E. (1999): The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98 (3) 365-76.

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R.M., Tanaka, H., Williams, S.C., Richardson, J.A., Kozlowski, G.P., Wilson, S., Arch, J.R., Buckingham, R.E., Haynes, A.C., Carr, S.A., Annan, R.S., McNulty, D.E., Liu, W.S., Terrett, J.A., Elshourbagy, N.A., Bergsma, D.J. und Yanagisawa, M. (1998): Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92 (4) 573-85.

Sakurai, T. (2002): Roles of orexins in regulation of feeding and wakefulness. *Neuroreport* 13 (8) 987-95.

Siegel, J.M., Nienhuis, R., Gulyani, S., Ouyang, S., Wu, M.F., Mignot, E., Switzer, R.C., McMurry, G. und Cornford, M. (1999): Neuronal degeneration in canine narcolepsy. *Journal Neuroscience* 19 (1) 248-57.

Knecht, C.D., Oliver, J.E., Redding, R., Selcer, R. und Johnson, G. (1973): Narcolepsy in a dog and a cat. *Journal American Veterinary Medical Association* 162 (12) 1052-3.

Mitler, M.M., Soave, O. und Dement, W.C. (1976): Narcolepsy in seven dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 168 (11), 1036-8.

Baker, T.L., Foutz, A.S., McNeerney, V., Mitler, M.M. und Dement, W.C. (1982): Canine model of narcolepsy: genetic and developmental determinants. *Experimental Neurology* 75 (3) 729-42.

Hungs, M., Fan, J., Lin, L., Lin, X., Maki, R.A. und Mignot, E. (2001): Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Research* 11 (4) 531-9.

Reed, R. und Maniatis, T. (1985): Intron sequences involved in lariat formation during pre-mRNA splicing. *Cell* 41 (1) 95-105.

Reed, R. und Maniatis, T. (1988): The role of the mammalian branchpoint sequence in pre-mRNA splicing. *Genes Development* 2 (10) 1268-76.

Shapiro, M.B. und Senapathy, P. (1987): RNA splice junctions of different classes of eukaryotes: sequence statistics and functional implications in gene expression. *Nucleic Acids Research* 15 (17), 7155-74.

Krawczak, M., Reiss, J. und Cooper, D.N. (1992): The mutational spectrum of single base-pair substitutions in mRNA splice junctions of human genes: causes and consequences. *Human Genetics* 90 (1-2), 41-54.

McGrory, J. und Cole, W.G. (1999): Alternative splicing of exon 37 of FBN1 deletes part of an 'eight-cysteine' domain resulting in the Marfan syndrome. *Clinical Genetics* 55 (2), 118-21.

Teraoka, S.N., Telatar, M., Becker-Catania, S., Liang, T., Onengut, S., Tolun, A., Chessa, L., Sanal, O., Bernatowska, E., Gatti, R.A. und Concannon, P. (1999): Splicing defects in the ataxia-telangiectasia gene, ATM: underlying mutations and consequences. *American Journal Human Genetics* 64 (6), 1617-31.