

Dystrofinedeficiëntie bij hond en kat

A.-S. Verhaeghe, I. Van Soens, S. Bhatti, L. Van Ham

Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

annsofieverhaeghe@hotmail.com

SAMENVATTING

X-gebonden dystrofinedeficiëntie is een erfelijke spierdystrofie die bij de mens, de muis, de hond en de kat beschreven is. De verschillende diersoorten worden als diermodel voor de humane variant gebruikt. Hun belang uit zich voornamelijk in het onderzoek naar toekomstige therapeutische mogelijkheden.

Het voorkomen, de klinische kenmerken, de etiologische diagnose en de therapeutische mogelijkheden van dystrofinedeficiëntie bij hond en kat worden uitgebreid beschreven.

INLEIDING

Spierdystrofieën zijn erfelijke, primaire spieraandoeningen waarbij er een stoornis ter hoogte van het dystrofine-glycoproteïnecomplex in de spiercel aanwezig is (Figuur 1). Dit complex bestaat uit het dystrofine-eiwit en zijn geassocieerde eiwitten. Het zorgt voor contact tussen de extracellulaire matrix en het cytoskelet van de spiercel. De belangrijkste functies van deze eiwitten zijn de regulatie van de permeabiliteit van het sarcolemma, het behoud van de integriteit van het sarcolemma tijdens de spiercontractie en de regulatie van calciuminflux en -efflux.

Het gen dat codeert voor het dystrofine-eiwit ligt op het X-chromosoom. Bij een mutatie van dit gen wordt er geen (ziekte van Duchenne) of abnormaal (ziekte van Becker) dystrofine aangemaakt en kan een dystrofinedeficiëntie ontstaan. Deze X-gebonden spierdystrofie is de meest voorkomende vorm en is beschreven bij de mens en bij verschillende diersoorten, zoals de muis, de hond en de kat.

De ziekte wordt gekenmerkt door een progressieve degeneratie van de skeletspieren en de hartspier die resulteert in een toenemende spierzwakte. Er bestaan twee verschillende vormen van X-gebonden dystrofinedeficiëntie in de humane geneeskunde. Jongens met een volledige afwezigheid van het eiwit in hun spieren lijden aan de ziekte van Duchenne. Bij de ziekte van Becker, een mildere variant, is het dystrofine-eiwit wel aanwezig maar in een verkorte en slechts partieel functionele vorm.

Zowel in de humane geneeskunde als in de diergeneeskunde is er tot op heden nog geen specifieke therapie voor dystrofinedeficiëntie gevonden. De hond, kat en muis worden als diermodellen voor de humane variant gebruikt. Ze bewijzen hun nut in onderzoeken naar toekomstige therapeutische mogelijkheden.

VOORKOMEN BIJ HOND EN KAT

Het eerste geval van dystrofinedeficiëntie bij de hond werd door Meier in 1958 beschreven bij een mannelijke Golden retriever (Meier, 1958). Bij de vele mannelijke aangetaste Golden retrievers werd een X-gebonden recessieve overerving gesuggereerd net zoals bij de ziekte van Duchenne en de ziekte van Becker (Kornegay *et al.*, 1988; Valentine *et al.*, 1988). Deze manier van overerven werd ook bevestigd (Cooper *et al.*, 1988b; Carpenter *et al.*, 1989). De spierziekte werd verder beschreven bij de Ierse terriër, Alaskan malamute, Bretoense spaniel, Welsh corgi pembroke, Miniatuur schnauzer, Samoyeed, Groenendaler, Fox terriër, Rottweiler, Pointer, Rat terriër, Labrador retriever, Dobermann pincher, Bergamasco, Japanse keeshond, Cavalier King Charles, Duitse herder, Beagle, Bobtail en Weimaraner (Wentink *et al.*, 1972; Cardinet en Holliday, 1979; Gorospe *et al.*, 1991; Paola *et al.*, 1993; Presthus en Nordstoga, 1993; Van Ham *et al.*, 1993; Winand *et al.*, 1994; Van Ham *et al.*, 1995; Woods *et al.*, 1998; Schatzberg *et al.*, 1999; Wetterman *et al.*, 2000; Shelton *et al.*, 2001; Bergman *et al.*, 2002; Neuman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004; Schatzberg en Shelton, 2004; Shimatsu *et al.*, 2005; Wiczorek *et al.*, 2006; Baltzer *et al.*, 2007). De mutatie die aan de basis van de ziekte ligt, verschilt sterk van ras tot ras. Bij de Golden retriever, de Pointer en de Rottweiler zijn de specifieke mutaties van het dystrofinegen geïdentificeerd (Sharp *et al.*, 1992; Winand *et al.*, 1994; Schatzberg *et al.*, 1999).

In 1989 werd de aandoening voor het eerst beschreven bij een nest gedomesticeerde katten. Ook hier bleek het om een X-gebonden overerving te gaan (Carpenter *et al.*, 1989). Enkele jaren later werd een geval van dystrofinedeficiëntie bij een mannelijke Europese korthaar beschreven (Kohn *et al.*, 1993). In één geval van felienne spierdystrofie werd de onderliggende spe-

cifieke mutatie geïdentificeerd (Winand *et al.*, 1994b). De ziekte mag bij andere rassen en kruisingen van zowel honden als katten echter niet uitgesloten worden.

Hoewel de ziekte zich klinisch voornamelijk bij mannelijke dieren uit, kunnen vrouwelijke dragers symptomen ontwikkelen (Sharp *et al.*, 1989). Deze vaak mildere tekenen gaan gepaard met histologische letsels die ook bij aangetaste mannelijke dieren voorkomen (Shelton *et al.*, 2001).

PATHOGENESE

Hoewel de onderliggende genetische defecten bij de verschillende diersoorten en rassen verschillen, resulteren ze alle in de afwezigheid van dystrofine of in de vorming van abnormaal dystrofine. Een tekort aan dystrofine veroorzaakt een destabilisatie van het eiwitcomplex, die leidt tot de aantasting van het sarcolemma. Hierdoor start een ontstekingscascade met verdere membraanschade tot gevolg (Biggar *et al.*, 2002; Nowak en Davies, 2004). De spiercellen verliezen hun functionaliteit door een aantasting van de calciuminflux. Er volgt een structurele schadecascade met progressieve degeneratie, necrose, atrofie en gelimiteerde regeneratie. Het proces eindigt met de fibrosering van de spieren (Bodensteiner en Engel, 1978; Cooper *et al.* 1988a).

In tegenstelling tot de ziekte van Duchenne is de definitieve maturatie van de spieren bij aangetaste honden geen uitlokkende factor in de initiatie van de spiercelnecrose. Het ziekteproces start bij de caniene variant vóór de definitieve rijping van de spieren (Kimura *et al.*, 1998; Cozzi *et al.*, 2001). Ook het proces van fibrose van honden verschilt van de humane variant. Bij aangetaste volwassen honden blijft de hoeveelheid fibrose stabiel, terwijl bij volwassen mannen met de ziekte van Duchenne het fibroseringsproces toeneemt met de leeftijd (Bernasconi *et al.*, 1995; Cozzi *et al.*, 2001).

Multifocale laesies met mineralisatie blijken specifiek te zijn voor de feliene variant van de aandoening (Carpenter *et al.*, 1989), hoewel bij de andere diersmodellen van de ziekte verhoogde calciumgehalten in het cytoplasma van dystrofische spiercellen worden gezien (Valentine *et al.*, 1990b; Engel *et al.*, 1994; Gillis, 1996).

KLINISCHE KENMERKEN

De symptomen van de verschillende orgaanstelsels zullen afzonderlijk besproken worden. Daarna worden de verschillende diagnostische testen beschreven waarmee een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld kan worden.

Bewegingsstelsel

De hond

De klinische tekenen van dystrofinedeficiëntie bij honden kunnen optreden vanaf de leeftijd van zes

weken, hoewel er spiervezelnecrose en regeneratie in de tongspier reeds vanaf de geboorte gezien worden. Dit indiceert dat de aandoening zich al *in utero* ontwikkelt. Sporadisch sterven neonatale pups aan een ernstige vorm van de ziekte. De ziekte verloopt bij honden snel progressief in de eerste drie tot zes levensmaanden, nadien stabiliseren de symptomen zich (Valentine *et al.*, 1988 en 1991).

De ziekte start met een stijfheid die zich vanuit de achterhand uitbreidt naar de voorpoten, nek- en kauwspieren. De dieren hebben een stijve gang, die bij het sneller lopen overgaat in het typische "bunnyhopping". Een abnormale houding met een abductie van de ellebogen en een palmigrade of plantigrade stand wordt vaak gezien. Soms is er sprake van kyfose die later evolueert naar lordose. Door de stijfheid en de atrofie van de kauwspieren ontwikkelen de aangetaste dieren een trismus (Kornegay *et al.*, 1988; Valentine *et al.*, 1988).

Bij inspectie en palpatie vallen de spierzwakte en -atrofie op. Deze spieratrofie is vooral ter hoogte van de ledematen, de kop- en rompspieren duidelijk. Contracturen kunnen voorkomen en leiden tot misvormingen van het skelet (Kornegay, 1986; Valentine *et al.*, 1988).

De kat

Bij aangetaste katers vallen de eerste symptomen op bij de leeftijd van drie tot zes maanden. De dieren hebben een unieke klinische presentatie met gegeneraliseerde spierhypertrofie (Carpenter *et al.*, 1989). Opvallend zijn vooral de hypertrofie van schouder- en nekspieren (Figuur 2) en de verdikking van de tongbasis die gepaard gaat met de ontwikkeling van multifocale, verkalkte, linguale nodulen. Deze nodulen worden niet gezien bij de hond, met uitzondering van de Bretoense spaniel (Carpenter *et al.*, 1989; Gaschen *et al.*, 1992; Van Ham *et al.*, 1995).

Aangetaste katers vertonen, net als bij de hond, een stijve gang en hebben de neiging tot "bunnyhopping" bij het sneller lopen. Patiënten kunnen acuut sterven door een rhabdomyolysis uitgelokt door gasanesthetie, intense fysieke inspanning of stress (Gaschen *et al.*, 1998).

Zowel bij de aangetaste hond als kat worden initieel geen abnormaliteiten vastgesteld tijdens het neurologisch onderzoek. De spinale reflexen kunnen afnemen bij het verder verloop van de ziekte (Braund, 1997). De kruiwagentest en het huppelen tonen de spierzwakte aan. De craniale zenuwreflexen tonen slechts afwijkingen wanneer de geïnnerveerde spiergroepen reeds aangetast zijn (Platt en Garosi, 2004). De pijnperceptie blijft behouden.

Hart

De hond

Dystrofinedeficiëntie gaat uitzonderlijk gepaard met caniene dilatorische cardiomyopathie waarbij bijna uitsluitend bij oudere dieren klinische sympto-

men worden vastgesteld (Valentine *et al.*, 1989a). Echocardiografische veranderingen, zoals hyperechogene zones in de linkerventrikel vrije wand (LV free wall), worden gezien vanaf een leeftijd van zes tot twaalf maanden. Deze hyperechogene zones indiceren myocardiale fibrose (Moise *et al.*, 1991). Oudere honden (> 12 maanden) ontwikkelen multifocaal myocardiale fibrose, voornamelijk gelokaliseerd in de subepicardiale LV free wall en de linkerpapillairspieren (Valentine *et al.*, 1989a).

De kat

Aangetaste katers kunnen vanaf de leeftijd van zes maanden een subklinische hypertrofische cardiomyopathie ontwikkelen (Gaschen *et al.*, 1999). Op echocardiografisch onderzoek kunnen hypertrofie van de papillairspieren, een verdikking van de linkerventrikelwand en een dilatatie van zowel atria als ventrikels vastgesteld worden (Braund, 1997). Net zoals bij de aangetaste hond worden de klinische symptomen van hartinsufficiëntie zelden opgemerkt. Vrouwelijke dragers kunnen hypertrofische papillairspieren ontwikkelen na de leeftijd van twee jaar (Gaschen *et al.*, 1999).

Gastro-intestinaal stelsel

De hond

Speekselen, dysfagie en regurgitatie zijn veel voorkomende symptomen. Deze zijn een gevolg van een verdikte tongbasis, trismus van de kaakspieren en hypertrofie van de farynx- en slokdarmspieren (Valentine *et al.*, 1989a). De hypertrofische slokdarmspieren en diafragma kunnen resulteren in een megaesofagus en/of een hiatale hernia (Paola *et al.*, 1993; Bergman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004).

De kat

Een aangetaste kater krijgt vaak te kampen met dezelfde gastro-intestinale problemen als de hond. De extreme hypertrofie van het diafragma kan een compressie van de slokdarm veroorzaken, wat de symptomen van het regurgiteren nog kan verergeren. Een sterk verdikte tongbasis kan de wateropname van het dier in het gedrang brengen en dit kan leiden tot een ernstige hyperosmolaliteit met acuut en zelfs letaal nierfalen tot gevolg (Gaschen *et al.*, 1998).

Ademhalingsstelsel

De hond

In tegenstelling tot een atrofie van de spieren ter hoogte van de ledematen, de kop- en rompsspieren, ondergaan het diafragma, de tong-, keel- en slokdarmspieren een hypertrofie (Kornegay *et al.*, 1988).

Door de aantasting van de ademhalingsspieren verlopen de dieren, zowel in rust als na inspanning, een verhoogde ademhalingsfrequentie waarbij voornamelijk de abdominale ademhalingscomponent verhoogd

is na inspanning (Valentine *et al.*, 1989a). De ademhalingsproblemen kunnen uiteindelijk resulteren in erge dyspnoe. Er kan sprake zijn van een inspiratoire stridor ten gevolge van de hypertrofische larynxspieren (Schatzberg en Shelton, 2004). Aspiratiepneumonie kan optreden indien een megaesofagus of hiatale hernia wordt vastgesteld (Paola *et al.*, 1993; Bergman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004).

De kat

Ademhalingsproblemen, zoals bij de hond beschreven, kunnen voorkomen. Door het hypertrofische diafragma dat leidt tot een megaesofagus, kunnen ook aangetaste katers het slachtoffer worden van een aspiratiepneumonie (Gaschen *et al.*, 1992).

Laboratoriumtesten

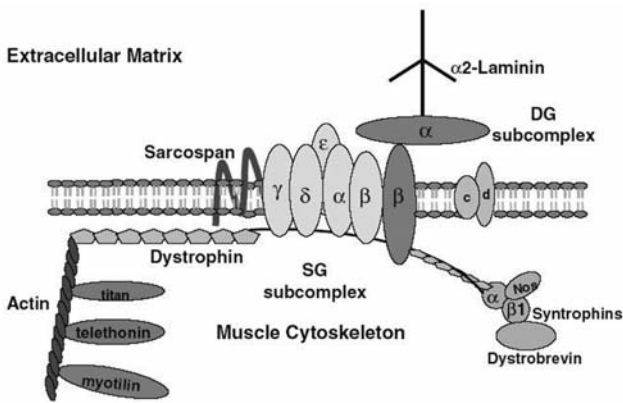
Door de beschadiging van het sarcolemma treedt er lekkage op van spierenzymen. Een significant verhoogde serumspiegel van het spierenzym creatinekinase (CK) is dan ook opvallend bij het bloedonderzoek van een aangetast dier. Subklinische dragers van de aandoening hebben meestal een matig verhoogd CK-gehalte. De stijging van het spierenzym in het bloed kan al tijdens de eerste levensweek bij een pup worden gedetecteerd.

Het CK-gehalte loopt bij puppies op tot een piek tussen zes en acht weken ouderdom om dan te stabiliseren op een waarde tot honderd keer de normaalwaarde. Naarmate de ziekte voordert, neemt de CK-serumspiegel opnieuw af. Volwassen, dystrofische honden hebben meestal een CK-gehalte van vijf tot vijftien keer de normaalwaarde (Valentine *et al.*, 1988). Het gehalte bij aangetaste katers kan oplopen tot honderden keren de normaalwaarde (Gaschen *et al.*, 1998).

De serumspiegel van een minder specifiek spierenzym, namelijk aspartaat aminotransferase (AST), kan ook stijgen bij de beschadiging van de skeletspieren of de hartspeer. Aangezien er hoge concentraties van dit enzym aanwezig zijn in de lever en in andere organen kunnen andere pathologieën ook een verhoging geven (Cardinet *et al.*, 1967).

Zowel bij dystrofinedeficiënte honden als katten kan een verhoogd serumgehalte van alanine aminotransferase (ALT) vastgesteld worden (Valentine *et al.*, 1990a; Gaschen *et al.*, 1998). De hoogste concentratie van dit enzym is in de hepatocyten te vinden. Een stijging geeft in de meeste gevallen een degeneratie van de lever aan, maar kan ook gezien worden bij necrose van de spieren.

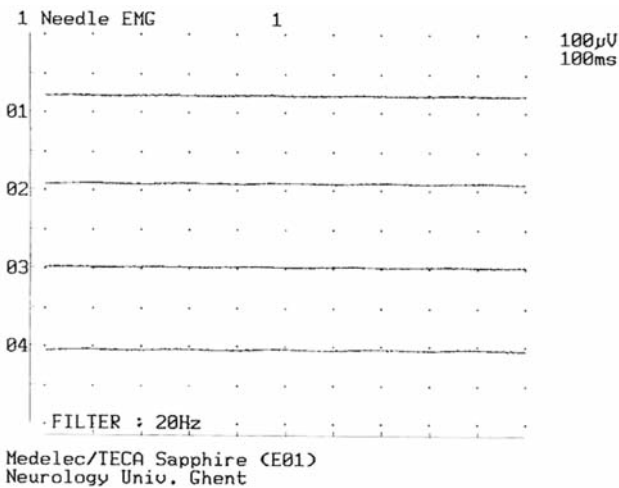
Recent onderzoek heeft aangetoond dat de plasmaconcentratie van "brain natriuretic peptide" (BNP) een nuttige biochemische merker is voor asymptomatische cardiomyopathie ten gevolge van dystrofinedeficiëntie bij Golden retrievers. BNP wordt voornamelijk gesecreteerd door de hartventrikels bij overbelasting. De detectie van een asymptomatische cardiomyopathie ten gevolge van dystrofinedeficiëntie door de bepaling van BNP-concentraties bleek mogelijk bij volwassen



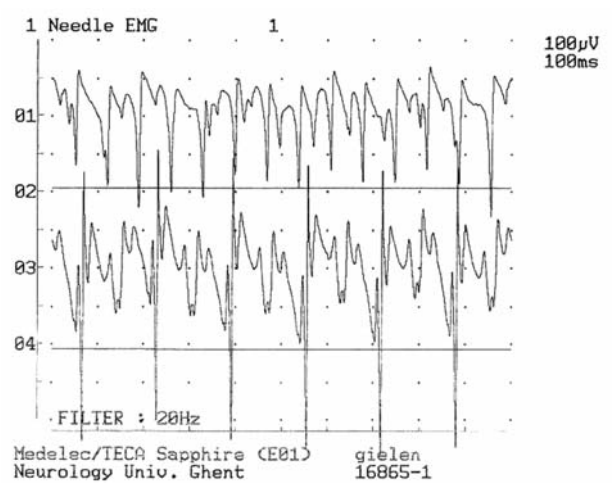
Figuur 1. Het dystrofine-glycoproteïnecomplex (uit: Schatzberg en Shelton, 2004 met toelating van Elsevier).



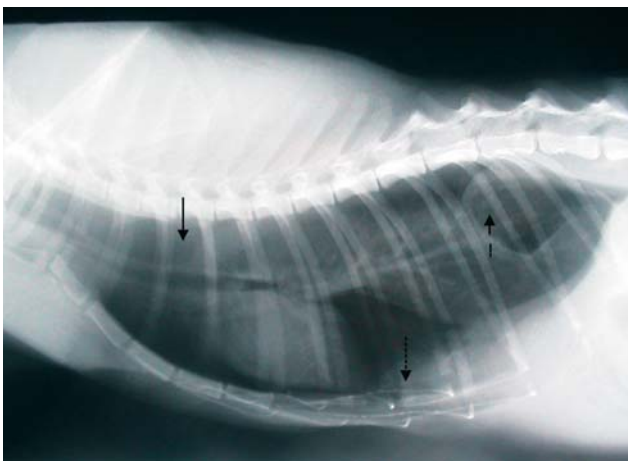
Figuur 2. Een aangetaste kater met hypertrofie van de nekspieren.



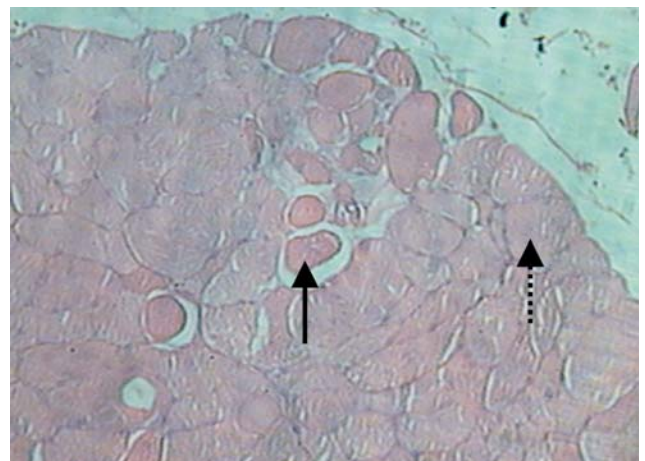
Figuur 3. Normaal elektrogram.



Figuur 4. Elektromyogram van een aangetaste kater met pseudomyotone ontladingen.



Figuur 5. Laterale thoraxfoto van een aangetaste kater waarop hyperinflatie van het longveld (stipjespijl), een megaesofagus (volle pijl) en een hiatale hernia (streepjespijl) zichtbaar zijn.



Figuur 6. Zones met atrofie (volle pijl) en hypertrofie (stipjespijl) in een spierbiopt (vergroting 100 x) van een dystrofinedeficiënte kater.

honden (> 12 maanden). Bij jongere honden waren de resultaten weinig betrouwbaar (Chetboul *et al.*, 2004).

Medische beeldvorming

De hond

De meest opvallende radiografische thoracale abnormaliteit bij dystrofinedeficiënte honden is diafragmatische asymmetrie. De asymmetrie is meestal secundair aan een verplaatsing van de diafragma pijlers. Dit werd besloten uit een retrospectieve studie van zesentwintig aangetaste Golden retrievers (Brumitt *et al.*, 2006). Ongeveer een kwart van de honden uit de studie had een bolle borstkas ten gevolge van hyperinflatie. Deze overmatige lucht vulling van de longen kan te wijten zijn aan een verminderde diafragmafunctie die leidt tot een compensatoire verandering in de intercostaalspieren. Een hiatale hernia kan aanwezig zijn (Bergman *et al.*, 2002; Jones *et al.*, 2004; Brumitt *et al.*, 2006), evenals een megaesofagus (Paola *et al.*, 1993).

Zoals reeds vermeld kunnen echocardiografische veranderingen ten gevolge van een secundaire cardiomyopathie optreden (Moise *et al.*, 1991).

Op abdominale röntgenfoto's werd er in de bovenstaande studie enkel hepatomegalie vastgesteld (Brumitt *et al.*, 2006). Een recente studie over een dystrofinedeficiënte Weimaraner beschreef een traag progressieve vorm met unilaterale nieragenesie (Baltzer *et al.*, 2007).

De kat

Zowel op een thoracale als abdominale röntgenfoto wordt een onregelmatige aflijning van voornamelijk het ventrale diafragma gezien. Bij een studie van twee aangetaste mannelijke nestgenoten werd vastgesteld dat dit een consistent teken was vanaf de leeftijd van 7 maanden. Een hiatale hernia kan aanwezig zijn (Berry *et al.*, 1992) (Figuur 5).

Dystrofinedeficiënte katten kunnen een vergrote hartschaduw op de thoraxfoto vertonen. Dit is secundair aan linkerventrikelhypertrofie. Zoals reeds vermeld werd, kunnen ook op het echocardiografisch onderzoek abnormaliteiten ten gevolge van een subklinische hypertrofische cardiomyopathie vastgesteld worden (Gaschen *et al.*, 1999). Een thoraxfoto kan verder een megaesofagus (Figuur 5) aan het licht brengen en een daarmee geassocieerde cranioventrale aspiratiepneumonie.

Hepatosplenomegalie, renomegalie, peritoneale effusie, bijniermineralisatie en hypertrofie van de paralumbale spieren zijn andere abdominale radiografische tekenen die bij feliene spierdystrofie kunnen gevonden worden. Een hypo-echogene lever en een hyper-echogene niercortex en -medulla kunnen vastgesteld worden op een echografisch onderzoek (Berry *et al.*, 1992).

Elektromyografisch onderzoek

Elektromyografie is de studie van de elektrische activiteit in spieren met behulp van naaldelektroden. De detectie van een abnormale activiteit kan zowel op spieraandoeningen als op perifere zenuwproblemen wijzen (Bowen, 1987). Honden en katten met een spieraandoening, zoals dystrofinedeficiënte, vertonen echter geen abnormaliteiten tijdens een zenuwonderzoek (elektroneurografie) (Braund, 1997). Een elektromyografisch onderzoek gebeurt bij de hond en kat meestal onder algemene anesthesie om ongewenste bewegingen te vermijden (Chrisman *et al.*, 1972). Indien een hond verdacht wordt van dystrofinedeficiënte moet er rekening gehouden worden met de kans op een hartstilstand tijdens de anesthesie (Shelton *et al.*, 2001). Aangetaste katten kunnen tijdens een gegeneraliseerde anesthesie een peracute rhabdomyolysis ontwikkelen (Gaschen *et al.*, 1998).

Alle spieren van dystrofinedeficiënte honden vertonen complexe repetitieve ontladingen of pseudomyotonia op het elektromyogram (Kornegay *et al.*, 1986; Valentine *et al.*, 1989b). Pseudomyotonia beginnen en eindigen abrupt. De ontladingen gaan gepaard met een constant motorgeluid (Sims, 1983).

De elektromyografische bevindingen bij een aangetaste kat kunnen variëren. Net zoals bij de hond kunnen er complexe repetitieve ontladingen opgemerkt worden (Figuur 3 en 4). Fibrillatiepotentialen en myotonia zijn echter de meest voorkomende abnormaliteiten op het elektromyogram bij een dystrofische kat (Howard *et al.*, 2004).

ETIOLOGISCHE DIAGNOSE

Het signalement en de klinische presentatie met spierzwakte maken een patiënt verdacht van een spierziekte. Een waarschijnlijkheidsdiagnose wordt gesteld op basis van het bloedbeeld, de bevindingen bij de medische beeldvorming en op het elektromyogram. De definitieve etiologische diagnose kan enkel aan het licht gebracht worden door een analyse van een spierbiopt aan de hand van immunohistochemische kleuring of immunoblotting of door een moleculair diagnostische test (Kornegay, 1992; Fyfe, 2002).

Histologie en immunohistochemie

Het histologisch onderzoek van een spierbiopt brengt het type spieraantasting aan het licht. Tijdens de acute fase van een spierziekte vallen spiervezeldegeneratie en -regeneratie op. De chronische fase gaat gepaard met spieratrofie, compensatoire spierhypertrofie en fibrose (Dickinson en LeCouteur, 2002). Vooral de chronische veranderingen worden opgemerkt bij dystrofinedeficiënte dieren. Biopten van skelet- en harts spieren tonen een wijde variatie van spiervezeldiameter, spiernecrose en plaatsen van degeneratie en regeneratie aan.

Door middel van immunohistochemie of immunoblotting wordt een totale afwezigheid van dystrofine in het sarcolemma bij aangetaste dieren vastgesteld

(Kornegay, 1992). In één studie bij de hond werd een verkort, doch niet-functioneel, dystrofine-eiwit beschreven (Jones *et al.*, 2004).

De hond

Reeds vlak na de geboorte kunnen histologische letsels in de tongspier opgespoord worden bij aangetaste honden (Valentine en Cooper, 1991). Histologische afwijkingen in de hartspier kunnen voorkomen vanaf zes maanden en bestaan uit spier necrose en mineralisatie (Valentine *et al.*, 1989a). Biopten van klinisch aangetaste honden tonen een grote variatie in spiervezeldiameter, verschillende plaatsen van degeneratie en regeneratie, endomysiale fibrose en hypercontractie van spiervezels. Verspreide calciumhaarden kunnen voorkomen (Valentine *et al.*, 1990b).

Bij subklinische dragers kunnen ook histologische veranderingen in spierbiopten vastgesteld worden. Zowel dystrofische spiervezels als normale spiervezels en fibrose worden teruggevonden. De aanwezigheid van dystrofine in de spiervezels van subklinische dragers tekent zich af als een mozaïekpatroon na het merken van het eiwit (Cooper *et al.*, 1990; Shelton *et al.*, 2001).

De kat

Histologische letsels zijn bij dystrofinedeficiënte katten al duidelijk vanaf de leeftijd van vier maanden. De ergheid van de letsels neemt toe met de leeftijd. Ze bestaan uit multifocale haarden van degeneratie en regeneratie en de afwezigheid van een significant infiltraat van ontstekingscellen of de proliferatie van vet of bindweefsel (Figuur 6). Een grote variatie in spiervezeldiameter, centrale kernen, spiervezelsplitsing en hypercontractie van spiervezels kunnen opgemerkt worden (Carpenter *et al.*, 1989; Gaschen *et al.*, 1992; Gaschen en Burgunder, 2001). Aangetaste katten vertonen geen endomysiale of perimysiale fibrose in de skeletspieren of de hartspier, maar dit kan wel gezien worden in het diafragma (Gaschen en Burgunder, 2001). Opvallend bij de feliene variant zijn de frequent verspreide, ernstige calcificaties in de spieren (Carpenter *et al.*, 1989; Gaschen *et al.*, 1992).

Subklinische dragers van de feliene variant vertonen geen klinische of histopathologische veranderingen. Een analyse van het dystrofine-eiwit in spierbiopten van dragers resulteert in een mozaïekpatroon met een onregelmatige aftekening van dystrofine in de spiervezels en de afwezigheid van het eiwit in enkele spiervezels (Gaschen en Burgunder, 2001).

Moleculaire diagnostische testen

De moleculaire diagnose wint steeds meer terrein om genetische spierziekten op te sporen. De preventie van erfelijke ziekten bij gezelschapdieren is sterk afhankelijk van het opsporen van dragers van autosomaal of X-gebonden recessieve aandoeningen. Een moleculaire diagnose kan enkel gesteld worden indien de specifieke mutatie van het gen geïdentificeerd is.

Deze testkits worden uitsluitend voor één bepaalde mutatie en dus vaak slechts voor één bepaald ras ontwikkeld (Fyfe, 2002).

Onderzoek naar deze diagnostische methode voor dystrofinedeficiëntie werd voornamelijk bij aangetaste Golden retrievers uitgevoerd. De onderliggende mutatie bij dit ras is een puntmutatie in het 3de splitsingsgebied van intron 6 in het dystrofinegen. Dit resulteert in een verlies van exon 7 en in een onderbreking van het leesraam. Hierdoor verloopt de transcriptie van het gen verkeerd en hebben de aangetaste dieren een tekort aan dystrofine in hun spieren (Sharp *et al.*, 1992).

Verskillende methoden om een betrouwbare moleculaire diagnostische test te ontwikkelen voor dystrofinedeficiëntie bij Golden retrievers werden onderzocht. Zowel een conventionele polymerasekettingreactie als een single-strand conformation polymorphism (SSCP) en een snapbackmethode van SSCP kwamen aan bod (Bartlett *et al.*, 1996; Honeyman *et al.*, 1999). De snapbackmethode van SSCP spoorde aangetaste honden evenals dragers van de aandoening het meest betrouwbaar op in vergelijking met de twee andere testen (Honeyman *et al.*, 1999).

PROGNOSE

Sterfte kan optreden tijdens de eerste levensdagen door een fulminante vorm van de ziekte (Valentine *et al.*, 1988), maar occasioneel kan een dystrofische hond verschillende jaren overleven. De meeste aangetaste honden halen echter de leeftijd van één jaar niet, vaak ten gevolge van respiratoire problemen (Vanhaesebrouck *et al.*, 2006).

Aangetaste katten kunnen vaak een vrij normaal leven leiden. Stress, zware inspanning en algemene anesthesie worden het beste vermeden, omdat deze factoren een letale rhabdomyolysis kunnen uitlokken (Gaschen *et al.*, 1998; Gaschen *et al.*, 2004).

THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Er is tot op heden nog geen specifieke therapie voor dystrofinedeficiëntie gevonden. Toekomstige therapeutische mogelijkheden, zoals gentherapie, stamceltherapie en nieuwe farmacologische strategieën zijn veelbelovend maar worden nog experimenteel onderzocht. Ondertussen berust de behandeling van spierdystrofie op ondersteunende maatregelen.

Glucocorticoïden

De behandeling met glucocorticoïden, zoals prednisolone, kan een tijdelijke klinische verbetering geven maar bevordert de histopathologische achteruitgang (Liu *et al.*, 2004). Deflazacort vertraagt de progressie van spierdystrofie in de humane geneeskunde maar het werkingsmechanisme is niet gekend. De eerste onderzoeken daaromtrent toonden aan dat de activering van een JNK1-gemedieerde signaaltransductiecascade de progressie van het Duchennefenotype versnelt door de fosforylatie en inhibitie van een calcineurinegevoelige

NF-ATc1 transcriptiefactor. *In vitro* testen en *in vivo* testen met mdx-muizen bewezen dat deflazacort het JNK1-geïnduceerde verlies aan spiercellen vermindert door een verhoogde activiteit van calcineurinfosfatase en een opregulatie van NF-ATc1-afhankelijke genexpressie (St.-Pierre *et al.*, 2004).

Gentherapie

Een toekomstige therapeutische mogelijkheid voor spierdystrofie is gentherapie. *In vivo* herstel van de oorzakelijke puntmutatie bij Golden retrievers door een chimerisch RNA/DNA-oligonucleotide werd onderzocht. Een chimerisch DNA- en RNA-oligonucleotide werd ontwikkeld om mismatch herstel in de gastheercel te induceren en hierdoor de mutatie te corrigeren tot het wildtype. Een 6 weken oude, dystrofische pup werd rechtstreeks in de musculus tibialis cranialis geïnjecteerd met het chimerisch oligonucleotide. Een analyse van biopten toonde een herstel van de mutatie met de synthese van een normaal dystrofine-eiwit gedurende achtenveertig weken aan (Bartlett *et al.*, 2000).

Veel onderzoek wordt verricht naar gentherapie met gebruik van virale vectoren. Hoewel het volledige dystrofinegen te groot is voor een virale gentransfer, is er al vooruitgang geboekt door een “mini-dystrofinegen” te gebruiken bij mdx-muizen. Het grootste obstakel bij gentherapie is de wijde verspreiding van de grote hoeveelheid aangetast weefsel. De intramusculaire injectie van virale vectoren of chimerische oligonucleotiden is praktisch onmogelijk in spieren, zoals diafragma en myocard (Allamand en Campbell, 2000; Biggar *et al.*, 2002). Het onderzoek naar een methode voor een systemische verdeling werd uitgevoerd op mdx-muizen. De muizen werden via de staartvene of -arterie geïnjecteerd met naakt DNA waarin het volledige dystrofinegen geïncorporeerd zat. Bij deze methode werd dystrofine geproduceerd in alle spieren van de achterpoten (Liang *et al.*, 2004).

Stamceltherapie

Verschillende stamceltypen werden al getest op hun therapeutisch effect op spierdystrofie. De verschillende studies gaven zowel negatieve als positieve resultaten.

Hematopoëtische stamcellen afkomstig van gezonde nestgenoten werden bij 7 aangetaste honden getransplanteerd. De hoeveelheid dystrofinepositieve spiervezels en “wildtype” dystrofine RNA namen niet toe in vergelijking met de gehalten vóór de transplantatie. Toen de honden na hun eerste transplantatie granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) toegediend kregen in een poging om de cellen te mobiliseren, werd opnieuw geen toename van dystrofinepositieve spiervezels en “wildtype” dystrofine vastgesteld (Dell’Agnola *et al.*, 2004).

De intra-arteriële toediening van wildtype caniene mesoangioblasten bij honden met spierdystrofie resulteerde echter wel in een verbetering van het dystrofische fenotype. De stimulatie van dystrofine-expressie

in spiervezels, de verbetering van de spiercontractiekracht en in veel gevallen een langer behoud van mobiliteit werden opgemerkt (Sampaolesi *et al.*, 2006).

Stimulatie van utrofine

Bij mdx-muizen zijn onderzoekers erin geslaagd de gehalten utrofine te verhogen. Dit is een autosomale variant van dystrofine en kan het functioneel vervangen in de skeletspier. Door utrofine te stimuleren nam de degeneratie in de spieren van de mdx-muizen af en verbeterde de mechanische functie van de spieren (Allamand en Campbell, 2000).

In een onderzoek naar de therapeutische mogelijkheden van utrofine bij dystrofische honden werden aangetaste Golden retrieverpups behandeld met een “mini-utrofine” gentransfer. De adenovirale vector met het synthetische utrofine werd intramusculair geïnjecteerd. Minstens 60 dagen werd utrofine tot expressie gebracht. Hierdoor verminderde de fibrose en verhoogde de expressie van dystrofinegeassocieerde eiwitten in de spiergroepen waar het minigen tot expressie werd gebracht (Cerletti *et al.*, 2003).

Nieuwe farmacologische strategieën

Recente studies onderzoeken verschillende farmacologische agentia met als doel het spierverslies bij dystrofinedeficiëntie te beperken en de spiermassa te verhogen. Door de preventie van spierdegeneratie, de stimulatie van spierregeneratie en de preventie van fibrose wordt getracht de klinische tekenen van de spierziekte te verbeteren. In deze nieuwe strategieën worden glucocorticoïden, anti-inflammatoire farmaca (zoals pentoxifylline), anticytokinen, anabolica, groeifactoren en bèta-adrenergeagonisten gebruikt (Tawil, 1999; Radley *et al.*, 2007).

PREVENTIE

Net zoals bij andere erfelijke neuromusculaire aandoeningen moeten aangetaste dieren en dragers uit de fok geweerd worden. Aangezien dragers slechts een zeldzame keer klinische tekenen vertonen van de ziekte, wordt de diagnose bij vrouwelijke dieren vaak gemist. De ontwikkeling van moleculaire diagnostische testen vormt een belangrijk onderdeel in het opsporen van dragers en daarmee in de preventie van spierdystrofie bij gezelschapsdieren (Fyfe, 2002).

BESLUIT

In de literatuur valt de moeilijke diagnose van dystrofinedeficiëntie op. Ondanks de unieke klinische presentatie van hypertrofie bij de kat blijven de symptomen vrij specifiek. Ook bij de hond zijn de symptomen vrij specifiek. De klinische tekenen zijn tevens veelal onderhevig aan een individuele variatie. De diagnose kan enkel met zekerheid aan het licht worden gebracht door middel van immunohistochemisch onderzoek of met een moleculair diagnostische test. Een nadeel van moleculaire detectie is de nood-

zakelijke kennis van de oorzakelijke genmutatie. Deze mutatie is rasgebonden. De ontwikkeling van specifieke testen vraagt met andere woorden veel op wetenschappelijk en financieel vlak.

De prognose is matig bij de kat tot slecht bij de hond. Een specifieke therapie is tot op heden ongekend in de humane en veterinaire geneeskunde. Het wetenschappelijk belang van de aandoening bij de hond en kat uit zich in het onderzoek bij deze diersoorten naar toekomstige therapeutische mogelijkheden die bij de humane variant gebruikt kunnen worden. Cel- en gen-therapie bij de diermodellen geeft veelbelovende resultaten, maar verder onderzoek is noodzakelijk. Ondertussen kunnen aangetaste mensen en dieren enkel met ondersteunende maatregelen geholpen worden en berust de preventie op het niet kweken met dragers of aangetaste dieren.

LITERATUUR

- Allamand V., Campbell K.P. (2000). Animal models for muscular dystrophy: valuable tools for the development of therapies. *Human Molecular Genetics* 9, 2459-2467.
- Baltzer W.I., Calise D.V., Levine J.M., Shelton G.D., Edwards J.F., Steiner J.M. (2007). Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Weimaraner. *Journal of the American Animal Hospital Association* 43, 227-232.
- Bartlett R.J., Winand N.J., Secore S.L., Singer J.T., Fletcher S., Wilton S., Bogan D.J., Metcalf-Bogan J.R., Bartlett W.T., Howell J.M., Cooper B.J., Konegay J.N. (1996). Mutation segregation and rapid carrier detection of X-linked muscular dystrophy in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 57, 650-654.
- Bartlett R.J., Stockinger S., Denis M.M., Bartlett W.T., Inverardi L., Le T.T. thi Man N., Morris G.E., Bogan D.J., Metcalf-Bogan J., Konegay J.N. (2000). In vivo targeted repair of a point mutation in the canine dystrophin gene by a chimeric RNA/DNA oligonucleotide. *Nature Biotechnology* 18, 615-622.
- Bergman R.L., Inzana K.D., Monroe W.E., Shell L.G., Liu L.A., Engvall E., Shelton G.D. (2002). Dystrophin-deficient muscular dystrophy in a Labrador Retriever. *Journal of the American Animal Hospital Association* 38, 255-261.
- Bernasconi P., Torchiana E., Confalonieri P., Brugnoli R., Mora M., Cornelio F., Morandi L., Mantegazza R. (1995). Expression of TGF- β 1 in dystrophic patient muscles correlates with fibrosis: pathogenetic role of a fibrogenic cytokine. *Journal of Clinical Investigation* 96, 1137-1144.
- Berry C.R., Gaschen F.P., Ackerman N. (1992). Radiographic and ultrasonographic features of hypertrophic muscular dystrophy in two cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 33, 357-364.
- Biggar W.D., Klamut H.J., Demacio P.C., Stevens D.J., Ray P.N. (2002). Duchenne muscular dystrophy: current knowledge, treatment, and future prospects. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 401, 88-106.
- Bodensteiner J.B., Engel A.G. (1978). Intracellular calcium accumulation in Duchenne dystrophy and other myopathies. *Neurology* 28, 439-446.
- Bowen J.M. (1987). Electromyography. In: Oliver J., Hoerlein B., Mayhew I. (Editors). *Veterinary Neurology*. Philadelphia, Saunders, 145-168.
- Braund K.G. (1997). Degenerative causes of myopathies in dogs and cats. *Veterinary Medicine* 92, 608-617.
- Brumitt J.W., Essman S.C., Konegay J.N., Graham J.P., Weber W.J., Berry C.R. (2006). Radiographic features of Golden Retriever muscular dystrophy. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 47, 574-580.
- Cardinet G.H., Litterell J.F., Freedland R.A. (1967). Comparative investigations of serum creatine phosphokinase and glutamic-oxaloacetic transaminase activities in equine paralytic myoglobinuria. *Research in Veterinary Science* 8, 219-226.
- Cardinet G.H., Holliday T.A. (1979). Neuromuscular diseases of domestic animals: summary of muscle biopsies from 159 cases. *Annals of the New York Academy of Science* 317, 290-313.
- Carpenter J.L., Hoffman E.P., Romanul F.C., Kunkel L.M., Rosales R.K., Ma N.S., Dasbach J.J., Rae J.F., Moore F.M., McAfee M.B. (1989). Feline muscular dystrophy with dystrophin deficiency. *The American Journal of Pathology* 135, 909-919.
- Cerletti M., Negri T., Cozzi F., Colpo R., Andreetta F., Croci D., Davies K.E., Cornelio F., Pozza O., Karpati G., Gilbert R., Mora M. (2003). Dystrophic phenotype of canine X-linked muscular dystrophy is mitigated by adenovirus-mediated utrophin gene transfer. *Gene Therapy* 10, 750-757.
- Chetboul V., Tessier-Vetzel D., Escriou C., Tissier R., Carlos C., Boussouf M., Pouchelon J.-L., Blot S., Derumeaux G. (2004). Diagnostic potential of natriuretic peptides in the occult phase of Golden Retriever muscular dystrophy cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 845-850.
- Chrisman C.L., Burt J.K., Wood P.K., Johnson E.W. (1972). Elektromyography in small animal clinical neurology. *Journal of American Veterinary Medicine Association* 160, 311-318.
- Cooper B.J., Winand N.J., Stedman H., Valentine B.A., Hoffman E.P., Kunkel L.M., Scott M.O., Fischbeck K.H., Konegay J.N., Avery R.J., Williams J.R., Schmickel R.D., Sylvester J.E. (1988a). The homologue of the Duchenne locus is defective in X-linked muscular dystrophy in dogs. *Nature* 334, 154-156.
- Cooper B.J., Valentine B.A., Wilson D.F., Patterson D.F., Concannon P.W. (1988b). Confirmation of X-linked inheritance of muscular dystrophy. *Journal of Heredity* 79, 405-408.
- Cooper B.J., Gallagher E.A., Smith C.A., Valentine B.A., Winand N.J. (1990). Mosaic expression of dystrophin in carriers of canine X-linked muscular dystrophy. *Laboratory Investigation: a Journal of Technical Methods and Pathology* 62, 171-178.
- Cozzi F., Cerletti M., Luvoni G.C., Lombardo R., Brambilla P.G., Faverzani S., Blasevich F., Cornelio F., Pozza O., Mora M. (2001). Development of muscle pathology in canine X-linked muscular dystrophy. II. Quantitative characterization of histopathological progression during postnatal skeletal muscle development. *Acta Neuropathologica* 101, 469-478.
- Dell'Agnola C., Wang Z., Storb R., Tapscott S.J., Kuhr C.S., Hauschka S.D., Lee R.S., Sale G.E., Zellmer E., Gisburne S., Bogan J., Konegay J.N., Cooper B.J., Gooley T.A., Little M.T. (2004). Hematopoietic stem cell transplantation does not restore dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy dogs. *Blood* 104, 4311-4318.
- Dickinson P.J., LeCouteur R.A. (2002). Muscle and nerve biopsy. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 32, 63-102.
- Engel A.G., Yamamoto M., Fischbeck K.H. (1994). Dystrophinopathies. In: Engel A.G., Franzini-Armstrong C. (Editors). *Myology*. McGraw-Hill, New York, 1133-1187.
- Fyfe J.C. (2002). Molecular diagnosis of inherited neuro-

- muscular disease. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 32, 287-300.
- Gaschen F.P., Hoffman E.P., Gorospe J.R., Uhl E.W., Senior D.F., Cardinet G.H., Pearce L.K. (1992). Dystrophin deficiency causes lethal muscle hypertrophy in cats. *Journal of Neurological Sciences* 110, 149-159.
- Gaschen F., Gaschen L., Seiler G., Welle M., Jaunin V.B., Jmaa D.G., Neiger-Aeschbacher G., Adé-Damilano M. (1998). Lethal peracute rhabdomyolysis associated with stress and general anesthesia in three dystrophin-deficient cats. *Veterinary Pathology* 35, 117-123.
- Gaschen L., Lang J., Lin S., Adé-Damilano M., Busato A., Lombard C.W., Gaschen F.P. (1999). Cardiomyopathy in dystrophin-deficient hypertrophic feline muscular dystrophy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 346-356.
- Gaschen F.P., Burgunder J.M. (2001). Changes of skeletal muscle in young dystrophin-deficient cats: a morphological and morphometric study. *Acta Neuropathologica* 101, 591-600.
- Gaschen F., Jaggy A., Jones B. (2004). Congenital diseases of feline muscle and neuromuscular junction. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 6, 355-366.
- Gillis J.M. (1996). Membrane abnormalities and Ca homeostasis in muscles of the mdx mouse, an animal model of the Duchenne muscular dystrophy: a review. *Acta Physiologica Scandinavica* 156, 397-406.
- Gorospe J., Hoffman F., Mcquarrie P., Cardinet G. (1991). Duchenne muscular dystrophy in a wire-haired fox (WHF) terrier: a new dog model with no somatic reversion. In: *Proceedings of the 8th International Congress on Human Genetics*, 97.
- Honeyman K., Carville K.S., Howell J.M., Fletcher S., Wilton S.D. (1999). Development of a snapback method of single-strand conformation polymorphism analysis for genotyping Golden Retrievers for the X-linked muscular dystrophy allele. *American Journal of Veterinary Research* 60, 734-737.
- Howard J., Jaggy A., Busato A., Gaschen F. (2004). Electrodiagnostic evaluation in feline hypertrophic muscular dystrophy. *The Veterinary Journal* 168, 87-92.
- Jones B.R., Brennan S., Mooney C.T., Callanan J.J., McAllister H., Guo L.T., Martin P.T., Engvall E., Shelton G.D. (2004). Muscular dystrophy with truncated dystrophin in a family of Japanese Spitz dogs. *Journal of Neurological Sciences* 217, 143-149.
- Kimura S., Sugino S., Ohtani Y., Matsukura M., Nishino I., Ikezawa M., Sakata A., Kondo Y., Yoshioka K., Huard J., Nonaka I., Miike T. (1998). Muscle fiber immaturity and inactivity reduce myonecrosis in Duchenne muscular dystrophy. *Annals of Neurology* 44, 967-971.
- Kohn B., Guscetti F., Waxenberger M., Augsburger H. (1993). Muscular dystrophy in a cat. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 21, 451-457.
- Kornegay J.N. (1986). Golden Retriever Myopathy. In: Kirk R.W. (Editor). *Kirk's Current Veterinary Therapy IX*, W.B. Saunders, Philadelphia, 792-794.
- Kornegay J.N., Tuler S.M., Miller D.M., Levesque D.C. (1988). Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle Nerve* 11, 1056-1064.
- Kornegay J.N. (1992). The X-linked muscular dystrophies. In: R.W. Kirk (Editor). *Kirk's Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1042-1047.
- Liang K.W., Nishikawa M., Liu F., Sun B., Ye Q., Huang L. (2004). Restoration of dystrophin expression in mdx mice by intravascular injection of naked DNA containing full-length dystrophin cDNA. *Gene Therapy* 11, 901-908.
- Liu J.M., Okamura C.S., Bogan D.J., Bogan J.R., Childers M.K., Kornegay J.N. (2004). Effects of prednisolone in canine muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 30, 767-773.
- Meier H. (1958). Myopathies in the dog. *The Cornell Veterinarian* 48, 313-330.
- Moise N.S., Valentine B.A., Brown C.A., Erb H.N., Beck K.A., Cooper B.J., Gilmour R.F. (1991). Duchenne's cardiomyopathy in a canine model: electrocardiographic and echocardiographic studies. *Journal of the American College of Cardiology* 17, 812-820.
- Neumann S., Bilzer T., Haug B. (2002). Klinik, Diagnose und Verlauf einer Muskeldystrophie beim Hund. *Tierärztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 30, 339-346.
- Nowak K.J., Davies K.E. (2004). Duchenne muscular dystrophy and dystrophin: pathogenesis and opportunities for treatment. *EMBO Reports* 5, 872-876.
- Paola J.P., Podell M., Shelton G.D. (1993). Muscular dystrophy in a miniature Schnauzer. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 14-18.
- Platt S.R., Garosi L.S. (2004). Neuromuscular weakness and collapse. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 34, 1281-1305.
- Presthus J., Nordstoga K. (1993). Congenital Myopathy in a Litter of Samoyed Dogs. *Progress in Veterinary Neurology* 4, 37-40.
- Radley H., De Luca A., Lynch G.S., Grounds M.D. (2007). Duchenne Muscular Dystrophy: focus on pharmaceutical and nutritional interventions. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 39, 469-477.
- Sampaolesi M., Blot S., D'Antona G., Granger N., Tonlorenzi R., Innocenzi A., Mogno P., Thibaud J.-L., Galvez B.G., Barthélémy I., Perani L., Mantero S., Guttinger M., Pansarasa O., Rinaldi C., Cusella De Angelis M.G., Torrente Y., Bordignon C., Bottinelli R., Cossu G. (2006). Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 444, 574-579.
- Schatzberg S.J., Olby N.J., Breen M., Anderson L.V.B., Langford C.F., Dickens H.F., Wilton S.D., Zeiss C.J., Binns M.M., Kornegay J.N., Morris G.E., Sharp N.J.H. (1999). Molecular analysis of a spontaneous dystrophin 'knock-out' dog. *Neuromuscular Disorders* 9, 289-295.
- Schatzberg S.J., Shelton D.G. (2004). Newly identified neuromuscular disorders. *Veterinary Clinics Small Animal Practice* 34, 1497-1524.
- Sharp N.J., Kornegay J.N., Lane S.B. (1989). The muscular dystrophies. *Seminars of Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 4, 133-140.
- Sharp N.J., Kornegay J.N., Van Camp S.D., Herbstreith M.H., Secore S.L., Kettle S., Hung W.Y., Constantinou C.D., Dykstra M.J., Roses A.D. (1992). An error in dystrophin mRNA processing in golden retriever muscular dystrophy, an animal homologue of Duchenne muscular dystrophy. *Genomics* 13, 115-21.
- Shelton G.D., Liu L.A., Guo L.T., Smith G.K., Christiansen J.S., Thomas W.B., Smith M.O., Kline K.L., March P.A., Flegel T., Engvall E. (2001). Muscular dystrophy in female dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 240-244.
- Shimatsu Y., Yoshimura M., Yuasa K., Urasawa N., Tomohiro M., Nakura M., Tanigawa M., Nakamura A., Takeda S. (2005). Major clinical and histopathological characteristics of canine X-linked muscular dystrophy in Japan, CXMDJ. *Acta Myologica* 24, 145-154.
- Sims M.H. (1983). Electrodiagnostic techniques in the evaluation of diseases affecting skeletal muscle. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 13, 145-162.
- St.-Pierre S.J., Chakkalakal J.V., Kolodziejczyk S.M.,

- Knudson J.C., Jasmin B.J., Megency L.A. (2004). Glucocorticoid treatment alleviates dystrophic myofiber pathology by activation of the calcineurin/NF-AT pathway. *The FASEB Journal* 18, 1937-1939.
- Tawil R. (1999). Outlook for therapy in the muscular dystrophies. *Seminars in Neurology* 19, 81-86.
- Valentine B.A., Cooper B.J., de Lahunta A., O'Quin R., Blue J.T. (1988). Canine X-linked muscular dystrophy. An animal model of Duchenne muscular dystrophy: clinical studies. *Journal of Neurological Sciences* 88, 69-81
- Valentine B.A., Cummings J.F., Cooper B.J. (1989a). Development of Duchenne-type cardiomyopathy. Morphologic studies in a canine model. *The American Journal on Pathology* 135, 671-678.
- Valentine B.A., Kornegay J.N., Cooper B.J. (1989b). Clinical electromyographic studies of canine X-linked muscular dystrophy. *The American Journal of Veterinary Research* 50, 2145-2147.
- Valentine B.A., Blue J.T., Shelley S.M., Cooper B.J. (1990a). Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 140-143.
- Valentine B.A., Cooper B.J., Cummings J.F., de Lahunta A. (1990b). Canine X-linked muscular dystrophy: morphologic lesions. *Journal of the Neurological Sciences* 97, 1-23.
- Valentine B.A., Cooper B.J. (1991). Canine X-linked muscular dystrophy: selective involvement of muscles in neonatal dogs. *Neuromuscular disorders* 1, 31-38.
- Vanhaesebrouck A., Bilzer T., Van Ham L. (2006). Spierziekten bij hond en kat. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 75, 324-343.
- Van Ham L.M.L., Desmidt M., Tshamala M., Hoorens J.K., Mattheeuws D.R.G. (1993). Canine X-linked muscular dystrophy in Belgian Groenendaeler Shepherds. *Journal of American Animal Hospital Association* 29, 570-574.
- Van Ham L.M.L., Roels S.L.M.F., Hoorens J.K. (1995). Congenital dystrophy-like myopathy in a Brittany Spaniel puppy. *Progress in Veterinary Neurology* 6, 135-138.
- Wentink G.H., van der Linde-Sipman J.S., Meijer A.E.F.G. (1972). Myopathy with a possible recessive X-linked inheritance in a litter of Irish Terriers. *Veterinary Pathology* 9, 328-349.
- Wetterman C.A., Harkin K.R., Cash W.C., Nietfield J.C., Shelton G.D. (2000). Hypertrophic muscular dystrophy in a young dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 878-881.
- Wieczorek L.A., Garosi L.S., Shelton G.D. (2006). Dystrophin-deficient muscular dystrophy in an old English sheepdog. *The Veterinary Record* 158, 270-273.
- Winand N., Pradham D., Cooper B. (1994a). Molecular characterization of severe Duchenne-type muscular dystrophy in a family of Rottweiler dogs. In: *Proceedings Molecular mechanisms of neuromuscular disease*. Muscular Dystrophy Association. Tucson, AZ.
- Winand N.J., Edwards M., Pradham D., Berian C.A., Cooper B.J. (1994b). Deletion of the dystrophin muscle promoter in feline muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 4, 433-445.
- Woods P., Sharp N., Schatzberg S. (1998). Muscular dystrophy in Pembroke Corgis and other dogs. In: *Proceedings of the 16th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, San Diego, 301-303.

Uit het verleden

DIEFSTAL VAN PAARDENHAAR

In 1736 werd door de overheid te Gent een regeling ingesteld om een vorm van diefstal tegen te gaan die we ons nu maar moeilijk meer kunnen voorstellen. Ze betrof *vagabonden, landtloopers ende quaetdoenders* die zich *soo verre vergheten* (vermeten) *van ten plattenlande in de weijden af te snijden het hair van de maenen ende steirten van de peerden, ter grooter schaeude van de ingeseten, sijnde een fait ten uijttersten strafbaer*. De haren werden gebruikt om borstels te maken.

Bron:

Van den Abeele, H. (s.d., s.l.) *De wolven verleckert op 't menschenvlees 1586 -1783*, p. 27-28.

Luc Devriese