

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék



A látóideghártya sorvadásának genetikai háttere és vizsgálata kuvasz fajtában

Készítette: Vitéz-Móré Tamás

Témavezetők:

Dr. Zöldág László

MTA doktora, Egyetemi tanár

Állatorvostudományi Egyetem, Budapest, Állattenyésztési,

Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Tanszék

Állattenyésztési és Genetikai Osztály

Dr. Dobos András
C. Egyetemi docens

Vezető állatorvos, Kiséri Állatorvosi Rendelő, Szentes

Budapest, 2019

Tartalomjegyzék

<u>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</u>	<u>3</u>
<u>1. BEVEZETÉS</u>	<u>4</u>
1.1. A KUVASZ.....	4
1.2. GENETIKAI BETEGSÉGEK	6
1.2.1. AZ ÖRÖKLŐDŐ GENETIKAI BETEGSÉGEK	6
1.2.2. AZ ÖRÖKLETES BETEGSÉGEK NÉGY FŐ CSOPORTJA.....	6
1.2.3. AZ ÖRÖKLETESÉG IGAZOLÁSA	7
1.2.4. A LEGFŐBB SZEMÉSZETI ÖRÖKLŐDŐ RENDELLENESÉGEK KUTYÁKBAN	7
<u>2. SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS.....</u>	<u>9</u>
2.1. A LÁTÁS SZERVE (OCULUS VISUS)	9
2.1.1. A LÁTÁS SZERVÉNEK RÉSZEI	9
2.1.2. A SZEMGOLYÓ (BULBUS OCULI) RÉSZEI	9
2.1.3. A TULAJDONKÉPPENI RETINA RÉSZEI (PARS OPTICA RETINAE)	9
2.1.4. A RETINA SEJT TÍPUSAI	12
2.2. A LÁTÓIDEGHÁRTYA SORVADÁSA.....	13
2.2.1. PRA-T OKOZÓ GÉNELVÁLTOZÁSOK ÉS A JELLEMZŐ KUTYAFAJTÁK:.....	14
2.2.2. A PRA ÉS CPRA ESETÉN LEHETSÉGES VIZSGÁLATOK	15
2.3. GENETIKAI HÁTTÉR, A PRCD GÉN KUTYÁKBAN	16
<u>3. CÉLKITŰZÉSEK/KÉRDÉSEK.....</u>	<u>18</u>
<u>4. ANYAG ÉS MÓDSZER</u>	<u>19</u>
4.1. GENETIKAI TESZTEREDMÉNYEK AZ OPTIGEN CUSTOMER SERVICE, A DIVISION OF WISDOM HEALTH JÓVOLTÁBÓL.....	19
4.2. GENETIKAI TESZTEREDMÉNYEK A KÍSÉRI RENDELŐ JÓVOLTÁBÓL	20
4.3. AZ OCT HASZNÁLATA AZ ÁLLATORVOSI SZEMÉSZET TERÜLETÉN	21
4.3.1. AZ OCT LEÍRÁSA	21
4.3.2. AZ OCT KÉSZÜLÉKKEL VÉGZETT RETINA VIZSGÁLATOK LEÍRÁSA.....	23
<u>5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE</u>	<u>25</u>
<u>6. KÖVETKEZTETÉSEK.....</u>	<u>31</u>
<u>7. ÖSSZEFOGLALÁS</u>	<u>32</u>
<u>8. SUMMARY AND ENGLISH TITLE.....</u>	<u>33</u>
<u>9. IRODALOMJEGYZÉK</u>	<u>34</u>
<u>10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</u>	<u>37</u>
<u>HUVETA</u>	<u>38</u>
<u>KONZULENSI ELLENJEGYZÉS.....</u>	<u>40</u>

Rövidítések jegyzéke

CEA	–	Collie eye anomaly – Collie szem anomália
RD	–	Retina dysplasia
PRA	–	Progresszív retina atrophia
CPRA	–	Centrális progresszív retina atrophia
OCT	–	Optical coherence tomography
IM	–	Intramuscular
n.	–	Nervus
str.	–	Stratum
RPE	–	Stratum pigmentosum retinae
OS/IS	–	Str. neuroepitheliale
OLM	–	Str. limitans externum
ONL	–	Str. nucleare externum
OPL	–	Str. plexiforme externum
INL	–	Str. nucleare internum
IPL	–	Str. plexiforme internum
GCL	–	Str. ganglionare
IFL	–	Str. neurofibrosum
ILM	–	Str. limitans internum
PRCD	–	Progressive rod-cone degeneration – Progresszív csap- pálcika degeneráció
ERG	–	Elektroretinográfia

1. Bevezetés

1.1. A kuvasz

Kutatások szerint a vándorló magyarokkal vagy hunokkal került Magyarországra és a Kárpát-medence területére ez az ősi magyar pásztorkutya fajta, amelyről az 1000-1200-as évek körül tesznek említést források.

Kuvaszt, mint kifejezést – fennmaradt ómagyar emlékek erre engednek következtetni – a korcs kutyákra értették. Maga a fajta eredete pontosan nem ismert. A kuvasz megjelenésében hasonlít az Abruzzói juhászkutyához, amelyeknek Kr. e. 100 körüli leírásai már megtalálhatóak Olaszország vidékeiről, és a Pireneusi hegyikutyához, amelynek Kr. e. 2000 körülire datálják kialakulását a Franciaországi régiókból.

A kuvasz a középkori Magyarországon már azt a kutyafajtát jelölte, amelyet őrző-védő szolgálatra, nyájterelésre és felvigyázására tenyésztettek, csakúgy, mint a komondort.

Több fennmaradt dokumentum is említi a kuvasz fajta leírását, amelyben fehér, harcias, hűséges és megvesztegethetetlen jelzőket használnak.

Manapság a kuvasz szó a pontos megjelölése ennek a kutyafajtának.

A kuvasz (1. ábra) értelmes, tanítható, de hihetetlen makacs, kitartás kell a képzéséhez. Középkori használatából adódóan kemény, bátor és harcias, ami elősegítette a nyáj magabiztos őrzését. Felvette a nyájra támadó farkasok és medvék elleni küzdelmet is.

Természete önfejű; lomha járású, viszont gyors megiramodásra is képes. Hűséges, gyengédséget nem mutató, így inkább komoly, figyelem felkeltő és tiszteletet parancsoló a viselkedése.

Külseje tetszetős, kiállása nemességet és rendkívüli erőt sugall. Szilárd felépítésű, közepes, de inkább erős csontozatú eb. Kültakarója fehér, esetleg elefántcsont színű, hosszú, hullámos. Szőre gyakran nemezesedik. Bőre szürkés, esetleg palaszínű, sötétén pigmentált.

Feje nagy, viszont testéhez képest semmiképpen sem aránytalan. Koponyája megnyúlt, arcorri része széles, hosszú és nem elhegyesedő. Arcorri hajlása, azaz stopvonalja enyhén lejtős. Szeme mandula alakú, ferde

vágású és barna színű. V alakú enyhén lekerekedő fülei töben megtörtek, előre bicsakolóak és az orcához simulnak.

Nyaka középhosszú, már majdhogy nem rövid. Nyakán lebernyeg nincs. Mellkasa széles, mély és szabályos, hosszú ívelt bordákkal. Háta feszes, erős és enyhén lejtős ívű. Hasa felhúzott. Végtagjai jól izmoltak, erősek. A mancsok szorosan zártak és jól fejlett talppárnákkal rendelkeznek. Farka lógós, végén enyhén ívelhet felfelé, de nem kunkorodhat. Átlagos méretei az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat: Kuvasz fajta méretei

Nem\Adat	Marmagasság	Testtömeg
Szuka	66-70 cm	30-43 kg
Kan	71-75 cm	40-52 kg

Viszont dokumentáltak már akár 60-70 kg-os testtömeggel rendelkező kifejlett és egészséges kanokat is (Alderton, 1995).



1. ábra: Kuvasz kan

1.2. Genetikai betegségek

1.2.1. Az öröklődő genetikai betegségek

Az állatorvosi szakma fejlődésével és lehetőségeivel a múltban jellemző fertőző, alimentáris és intoxikációs eredetű betegségek száma szerencsére csökkenő félben van. Továbbá bővülő ismeretanyagainknak hála a genetikai betegségek gyógyítása is egyre jobban előtérbe kerül. Korábban a haszonállatok terén cél volt maximalizálni a termelést (például a Holstein-Fríz tejelő tehénállományok tejhozamának növelése vagy egyes genetikai betegségek háttérbe szorítása, csökkentése céljából). Manapság kedvenc állataink terén is elterjedtek a genetikai vizsgálatok, szűrések. Mivel a kutyák és macskák esetében beltenyésztettség és a szelekció hiánya áll fenn, így a mutációk, rendellenességek, genetikai defektusok és betegségek előfordulása is megnőtt.

A genetikai betegségek öröklése többféle úton történhet. Öröklődhet monogénes, többnyire autoszomális recesszív génekkel, domináns génekkel és X-hez kötődve is.

Amellett, hogy ez a genotípusos háttér előidézi egy hajlamot a betegségre, a környezeti tényezők is befolyásolhatják a betegség kialakulását.

Az öröklődő genetikai alapú betegségek felfedezésében, diagnosztizálásában, kezelésében, de leginkább megelőzésében az állatorvosoknak hatalmas szerepet kell vállalniuk.

1.2.2. Az örökletes betegségek négy fő csoportja

- Genommutációk: Számbeli és/vagy strukturális kromoszóma-rendellenességek; nem jellemző
- Pontmutációk: Báziscserék génekben; jellemző
- Trinukleotid-expanziók: Génszekvenciák ismétlődése, esetleg többszöröződése és felhalmozódása a későbbi nemzedékekben
- Szekvenciainzerció: Idegen szekvencia beépülése a genomba; ritka

1.2.3. Az örökletesség igazolása

A terheltségek öröklődése és genetikai kimutatása három fő módon történhet:

- Tenyésztési (családfaelemzési és teszt párosítási) eljárással
 - A családfaelemzés vagy pedigrédiagram alapja, hogy a családokban a rendellenességek, tünetek vagy tünetegyüttesek megjelennek egymást követő nemzedékekben. A Mendel-törvények alapján genotípusok számítógépes elemzése történik.
 - A teszt párosítások alapja, hogy egy-egy szoros rokonságban álló (például apja-leánya) állatot párosítanak és az így születő utódokban felhalmozódhatnak bizonyos genetikai terheltségek. Ez a módszer a nagyszámú utódokat szülő állatfajoknál jobban használható, mert így nő a valószínűsége a defektus kialakulásának.
- Fenotípusosan (Laboratóriumi, klinikai)
 - A szűrés alapja, hogy valamilyen fenotípusos jellemzőt, amelyet nagyrészt valamilyen enzim aktivitása módosít, ezt az enzimaktivitás változást mutatja ki.
- A molekuláris szintű gén- és mutációvizsgálatoknak két megközelítése létezik
 - Géndiagnózis: A mutációt és a gént magába foglaló szekvencia kerül közvetlen kimutatásra.
 - Markeres vagy Indirekt: A mutáns génszakaszhoz szorosan kapcsolódó szekvenciákhoz való bizonyos markerek kötődését próbálják elérni, majd vizsgálni. Ebben az esetben a marker jellege a fő kérdés (Zöldág, 2012, 1996).

1.2.4. A legfőbb szemészeti öröklődő rendellenességek kutyákban

- A szemhéjak ki- és befordulása (entropium, ektropium)
- A látóideghártya sorvadása (PRA)
- A látóideg displasiája (RD)
- A Collie szemanómia (CEA)

- A szemlencse elhomályosodása, szürkehályog (cataracta)
- A szem albinizmusa
- A farkasvakság
- A zöldhályog (glaucoma)
- A szemlencse helyzetének megváltozása
- A pupilla perzisztálása

2. Szakirodalmi áttekintés

2.1. A látás szerve (oculus visus)

„A látás szerve a szem (oculus), amely a fény 700-400 nm hullámhosszú elektromágneses sugarainak érzékelésére szolgál.”

(Fehér, 2006)

2.1.1. A látás szervének részei

- Szemgolyó (bulbus oculi)
- Látóideg (nervus opticus), látóköteg (tractus opticus),
- Az agykéreg látóközpontja
- A szem járulékos szervei

2.1.2. A szemgolyó (bulbus oculi) részei

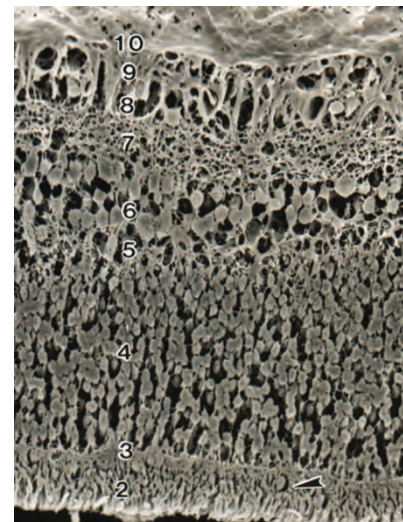
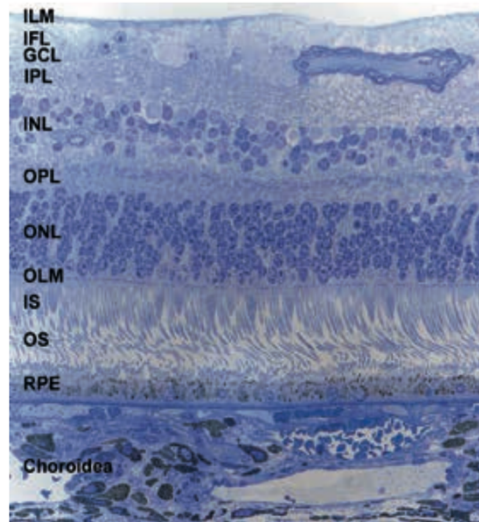
- Külső hártya (tunica fibrosa bulbi)
 - Ínhártya (sclera)
 - Szaruhártya (cornea)
- Középső hártya (tunica vasculosa bulbi)
 - Érhártya (chorioidea)
 - Sugártest (corpus ciliare)
 - Szivárványhártya (iris)
- Belső hártya (tunica interna bulbi vagy retina vagy ideghártya)
- Szemgolyó magva (nucleus bulbi)
 - Elülső és hátulsó szemcsarnok (camera anterior et posterior bulbi)
 - Szemlencse (lens)
 - Üvegtest (corpus vitreum)

2.1.3 A tulajdonképpeni retina részei (pars optica retinae)

- Chorioidea
- Külső lemez (stratum pigmentosum retinae) (RPE)
- Belső lemez (str. nervosum) (2-4. ábra) (Fehér, 2006; Kótai, 1989; Recsán, 2018)
 - Csap- és pálcikasejtek rétege (str. neuroepitheliale) (OS/IS)

- Olyan nyúlvánnyal bíró neuroepithel sejtek, fotoreceptorok, amelyek a retinára merőlegesen, egymás mellett szorosan sorakozva helyezkednek el. Szabad végük pedig a pigmenthám rétege felé tekint.
- Külső határrétege (str. limitans externum) (OLM)
 - Rétege nehezen elkülöníthető, csak basophilan festődő szövettani módszerrel kimutatható. Müller-féle támasztósejtek (glia típusú sejtek) nyúlványaiból álló réteg. Perifériás nyúlványai csap- és pálcikasejtek nyúlványai közé ékelődnek be, így a sejtek között záróréteg alakul ki.
- Külső szemcsés rétege (str. nucleare externum) (ONL)
 - Vastag, sejtűs zóna. A csap- és pálcikasejtek magvainak, perycaryonjainak illetve a sejtek belső tagjainak a rétege.
- Külső hálózatos rétege (str. plexiforme externum) (OPL)
 - Sejtszegény réteg. A csap- és pálcikasejtek terminális rostjainak nyúlványai és synapsisai hálózatszerű réteggé alakulása. A horizontális sejtek ebben a rétegben kapcsolják össze a csap- és pálcikasejteket.
- Belső szemcsés rétege (str. nucleare internum) (INL)
 - Még vékonyabb, mint a külső. A bipoláris idegsejtek magvai, pericaryonjai és az amacrin sejtek és a Müller-féle sejtek magvai alkotják.
- Belső hálózatos rétege (str. plexiforme internum) (IPL)
 - Sejteket alapvetően nem tartalmaz. A bipoláris neuronok proximális neuritjai és a látóideg neuronjainak dendritjeivel alkotott synapticus réteg, ahová az amacrin sejtek nyúlványai is betérjedhetnek.
- Látóideg ganglionsejtjeinek rétege (str. ganglionare) (GCL)
 - Ez a réteg szórtan elhelyezkedő, nagyjából azonos távolságra lévő multipoláris idegsejtekből áll. Az idegsejtek neuritjai a papilla opticán keresztül itt lépnek ki a szemgolyóból.

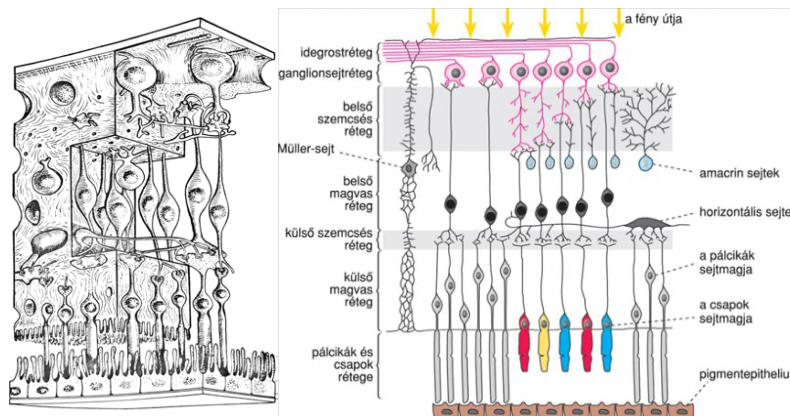
- Idegrostok rétege (str. neurofibrosum) (IFL)
 - Csupasz rostokból álló, discus n. optici felé összetérő, multipoláris ganglionsejtek axonjainak rétege, amelyek között az artéria és a véna centralis retinae ágazódik el.



2. ábra: Humán retina félvékony metszete. Toluidénkék festés. Fénymikroszkópos felvétel (Recsán, 2018).

3. ábra: Kutya retina, plasztik metszet (Gelatt, 2013).

- Belső határhártya rétege (str. limitans internum) (Descemet-féle hártya) (ILM)
 - Az ideghártyát az üvegtest felé lezáró rétege. A Müller-féle támasztósejtek kiszélesedő és egymással, illetve a bipoláris idegsejtekkel érintkező nyúlványainak és talpainak rétege.



4. ábra.: A retina mikroszkopikus szerkezetének vázlatos rajza (Süveges, 2010)

2.1.4. A retina sejtípusai

- Csapsejtek (epitheliocyti coniferi)
 - Rövid, vaskos, oszlopszerű. Külső része tompa hegyben végződik. Belső tagja széles, összehúzódásra képes. Látóbíbor nincs benne, helyette jodopsin van. Az éleslátás helyén főleg csapsejtek vannak, számuk körülbelül 5 millió.
- Pálcikasejtek (epitheliocyti bacilliferi)
 - Részei az orsó alakú testecske, belső cytoplasmaticus nyúlványa és a külső botszerű tagja. A külső rétege rhodopsint tartalmaz, amely fény hatására elbomlik. Sötétben, A-vitamin segítségével képződik újra, amely folyamathoz a pálcikasejtek centrális részén elhelyezkedő hosszant megnyúlt mitochondriumok szolgáltatják az energiát. Az éleslátás helyén kívül túlnyomóan pálcikasejteket találunk, amelynek száma 125 millió körüli.
- Támasztósejtek
 - Fizikai alakot és sejtek közötti teret biztosító sejtípus.
- Horizontális sejtek
 - Ezek a típusú sejtek összeköttetést teremtenek a csap és a pálcikasejtek között.
- Bipoláris sejtek (neuron bipolare)
 - Internuntialis sejtek.
- Multipoláris idegsejtek (neuron multipolare)
 - Ezek a sejtek neuritjai lépnek ki a papilla opticán, majd myelinhüvelyes rostokká alakulnak.
- Müller-féle támasztósejtek (glia típusú sejtek)
 - Nyúlványai, amelyek a külső határreteget alkotják, a pálcika- és csapsejtek nyúlványainak tövébe ékelődnek be, így záróreteget alakítanak ki. Belső határhártya részét alkotó kiszélesedő talpai pedig egymással érintkeznek, így a retina vázát alkotják.
- Amacrin sejtek (neuron amacrinum)
 - A sejtek asszociációs típusai a ganglionsejteket kötik össze, így az synapticus interakciókban van szerepük (Fehér, 2006; Kótai, 1989).

2.2. A látóideghártya sorvadása

„A szem genetikai rendellenességei közül talán a második legfontosabb bántalom”

(Zöldág, 1996)

A betegség lényege, hogy a retina fokozatos károsodása látászavarhoz, majd a későbbiekben totális vaksághoz vezet. Két alapvető típusa van. A PRA (progresszív retina atrophia), amely a látóideghártya perifériás részeinél kezd el károsodni, illetve a CPRA (centrális progresszív retina atrophia), amelynél a retina centrális része felől indul el és terjed a perifériák felé a károsodás. A két változat gyakorisága és klinikai tünetei között jelentős eltérések lehetnek.

A retina széli, perifériás részéről kiinduló PRA változatnál az első klinikai tünet az éjszakai látás romlása. A továbbiakban, ahogy a betegség progrediál, folyamatosan károsítja a szem ideghártyáját, fokozatosan kialakul a szürkületi / alkonyati vakság. A nappali látás romlásáig hónapok, sőt néha évek telhetnek el, mire a kutyatulajdonos észreveszi a klinikai tüneteket.

Kezdetben klinikai tünetként, az éjjellátás romlása miatt, a kutya ódzkodik a késői sétáktól. Majd félhomályban neki-neki ütközik kisebb-nagyobb tárgyaknak. Mikor mindez már nappal is előfordul, a kór előrehaladottnak mondható. További következményes tünetek, amiket akár a tulajdonos is észre vehet, az a szemlencse homálya, a pupilla folyamatos tágulata és a fényre való lassú szűkülése. A PRA általános jellemzője, hogy mindkét szemet érinti, így az a következménye, hogy első körben látászavar, farkasvakság, ezúton fokozatosan, hosszú idő alatt, de teljes vakság alakul ki.

Egyéb genetikai rendellenességekhez hasonlóan ennél a betegségnél is a hátulütő a késői észrevétel. Itt jön képbe az állatorvos rendkívüli szerepe és hozzáértése a korai szemészeti szűrővizsgálatokkal. Mivel a betegség lassú kialakulása, így előfordulhat, hogy a tenyészállat tovább örökíti az utódoknak a nemkívánatos genetikai problémát és amikor a szülőállatban manifesztálódik a betegség, a tenyésztőket kellemetlen helyzetbe hozhatja.

A retina atrophia másik kórformája a centrálisan kiinduló CPRA. Különbségek a perifériáról induló sorvadástól, hogy a centrális területeket érinti elsősorban, így a látás, főleg a perifériás, illetve az éjszakai nem, vagy

csak kis mértékben károsodik. A későbbiekben kialakuló látásromlás első tünetei, hogy az állat csendes, mozdulatlan tárgyakkal mind éjjel, mind nappal nekiütköznek. A bántalom a legtöbb fajnál 2-10 év között jelentkezik, szintén hosszú lefolyású, viszont ez is mindkét szem esetén beálló teljes vakságot idéz elő. A vakságot megelőző tünetek szempontjából a PRA-hoz hasonlóan a pupilla tágabb, fényre kevésbé reagál, lassabban és kevésbé szűkül, mint a fiziológiás szemé. Lencsehomály azonban nem jellemző. A CPRA kevésbé elterjedt, mint a PRA, kivéve bizonyos fajtákban, főleg munkakutyáknál tapasztalható.

A betegséget tenyésztői hozzáértéssel, állatorvosi segítséggel lehetne megelőzni a legegyszerűbben. Alkalmazandó a korai szemészeti szűrővizsgálat, amelynek következményeként a pozitív egyedeket tenyésztésből való kizárással kell szankcionálni, illetve a továbbiakban fenntartott radikális családselekción. A PRA és CPRA vizsgálatára szövettani, elektroretinográfiai, fundus kamerás, réslámpás és optikai koherencia tomográfiai lehetőségek állnak az állatorvos szolgálatában (Zöldág, 1996).

2.2.1. PRA-t okozó génelváltozások és a jellemző kutyafajták:

2. táblázat: PRA-t okozó génelváltozások és a jellemző kutyafajták (Zöldág, 2012)

PRA cord1	tacskók, angol springer spaniel
PRA domináns	bullmastiff, angol mastiff
PRA PRCD	amerikai cocker spaniel, amerikai eszkimó kutya, ausztrál cattle dog, chesapeake bay retriever, kínai crested, cockapoo, angol cocker spaniel, entelbacher mt. dog, finn lapkutya, golden retriever, kuvasz , labrador retriever, lapp terelő, nova scotia duck trolling retriever, uszkár (miniatűr, toy), portugál és spanyol vízi kutya, stumpy tail cattle dog, svéd lappkutya
PRA rcd1	ír vörös és fehér szetter, ír szetter
PRA rcd1a	sloughi

PRA rcd3	cardian welsh corgi, cocker spániel, angol springer spaniel
PRA A típus	miniatür schnauzer
PRA X-hez kötöten	szamojéd, szibériai husky

Mindezekon kívül felfedeztek további géneket, melyek szerepet játszanak a PRA kialakulásában bizonyos kutyafajtákban. (Bas, CNGA1, crd, crd1, crd2, g, GR1, GR2, NECAP1, pap, rcd4 és XL) (Laboklin, 2019)

2.2.2. A PRA és CPRA esetén lehetséges vizsgálatok

- Szövetteni vizsgálatok
 - Ez a módszer a leghatékonyabb az elváltozott rétegek vizsgálatára. Itt válnak a legtisztábban láthatóvá az elváltozások. Hátránya, hogy in vitro módszer, enucleálni kell a szemgolyót. Előkészítése idő- és munkaigényes. Főleg kísérleti állatokon használták. (Kótai, 1989)
- Elektroretinográfia
 - A vizsgálattal már korai életkorban megítélhető az eredmény. Lényege, hogy a genetikai defektusban szenvedő eb szeme, felvillanó fények hatására, a fiziológiástól eltérő mértékben megkésett reakciót ad. Előnye, hogy in vivo módszer. Már jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt tájékoztat a szemek állapotáról. Ebek esetében akár már 10-12 hetes korban is. Hátránya viszont, hogy csak a terheltség teljes génkészletét hordozó, azaz homozigóta állatok szűrhetők ki ezzel a módszerrel, amíg a heterozigóta, azaz rejtetten hordozó állatoké nem. (Zöldág, 1996)
- Optikai koherencia tomográfia (OCT)
 - Olyan in vivo vizsgálati módszer, amely szintén már korai stádiumban megállapítható eredményt ad az esetleges elváltozásokról. A módszer lényege, hogy bizonyos hullámhosszú (810 nm) fény segítségével megvilágított

felszínről visszaverődő sugarak leképezésével szövettani minőségű képet, felbontást kaphatunk. A kapott eredményt kiértékelve megállapítható a retina károsodása vagy épsége. Előnye, hogy gyors, non-invazív eljárás. Bármikor alkalmazható megfelelő segítség, rögzítés mellett. További előnye, hogy nem csak a retina vizsgálatára alkalmas a készülék. Hátránya, hogy amíg humán felhasználásban az ember mozdulatlan tud maradni a vizsgálat alatt, addig az némely eset felületesen bódítani szükséges.

- Szemfenékvizsgálat
 - A PRA és CPRA megkülönböztetésénél hasznos. A retinán, a PRA-tól eltérően, barna pigmentfoltok, elváltozások jelennek meg, amelyek jellemzően CPRA-ra utalnak. Mindemellett látható a retina sorvadása, ráncosodása is. (Zöldág, 1996)

2.3. Genetikai háttér, a PRCD gén kutyákban

A retina genetikai okokra visszavezethető degenerációját 18 génhelyen beállt módosulás okozhatja. Ezekben egyelőre 24 különböző mutáció a PRA-t kiváltó defektus. Ezek közül némelyekre már van genetikai szűrés, de többségükre csak klinikai vizsgálat során deríthetünk fényt. Mindezek közül csak egy a PRCD gén, amely a kuvaszokban a PRA kialakítója.

A kutya 39 pár kromoszómájából a 9.-en található a PRCD gén, amelynek autoszomális recesszív az öröklődése és főként késői megjelenésű kórformát okoz.

A génszakaszban TGC (timin-guanin-citozin) kód helyett TAC (timin-adenin-citozin) kód alakul ki pontmutáció útján, így az ez által kódolt fehérjében tirozin helyett cisztein aminosavcsere történik. Ez a génszakasz egy 54 aminosavból álló helikális szerkezetű fehérjét kódol, amely megtalálható az RPE-ben és az OS/IS-ben is. A születéstől kezdve megtalálható hibás fehérje a szemben sem térszerkezet-, sem koncentrációváltozást nem befolyásol. A genetikai defektusban a retina teljesen kifejlődik, csak a későbbiekben aktiválódik a hibás fehérje. Ekkor klinikai tünetek manifesztálódnak.

A szemben az eredeti, hibátlan PRCD fehérje funkciója még nem teljesen ismert. A betegség során azonban kiderül, hogy egy miDNS szekvencia által apoptomir gének expresszióját befolyásolja. Az apoptomir gének az apoptózissal összefüggő miRNS-ek. Ez a génexpresszió csökkenti a sejthalált megelőző apoptomir expressziót, és növeli a sejthalált fokozó apoptomir szekréciót.

A PRA-ra PRCD gén esetében Cornell Egyetem 2006-ban létrehozott egy genetikai tesztet. Ezzel a kutyák szűrhetővé váltak ezen defektussal szemben. Azonban egyéb PRA-t okozó mutációk is klinikai tüneteket okozhatnak. Továbbá egyéb anyagcserezavarok, vitaminhiány, glaucoma, infectio és toxicosis is előidézheti a betegség klinikai manifesztációját.

A genetikai tesztek ebtenyésztés során rendkívül fontos szerepet játszanak. Egyértelműen kiszűrhető a nem hordozó (domináns) egyed, amely nem örökíti tovább a betegséget, illetve a hordozó heterozigóta, akik nem betegszenek meg, viszont tovább örökíthetik klinikai észrevétel nélkül a betegséget; és a homozigóta recesszív, azaz beteg egyedeket is, amelyekben előbb-utóbb megjelennek a klinikai tünetek is. Így a genetikai teszt mellett klinikai vizsgálat is szükséges az egyéb PRA-k esetleges megállapítására, illetve szemészeti szűrésekre (például: glaucoma, cataracta) vonatkozóan (Zangerl, 2006).

3. Célkitűzések/Kérdések

A dolgozatom célja, hogy felhívjam a figyelmet arra, hogy az OCT készülék használata kutatási téren már elterjedt, holott gyakorlatban még ritkán, elvétve használják. A dolgozatomban bemutatom, hogy a készülék milyen lehetőségeket kínál PRA vizsgálat terén, illetve ezeknek a diagnosztikai jelentőségét, amely a jövőre való tekintettel növekedhet.

Továbbá az OCT készülékkel végzett vizsgálatok alapján, a kapott méréseket és eredményeket kielemezve bemutassam a kuvasz őshonos magyar kutyafajta magyarországi PRA-val kapcsolatos helyzetét 2013-tól napjainkig. Dolgozatomban kitérek a korra, nemre, a tünetek észrevételére és az elváltozásokra, hogy összehasonlítsam a szakirodalomban közölt információkkal.

Továbbá szeretnék kitekintést nyújtani az OptiGen genetikai tesztek végző laboratórium által használatra bocsátott információval a kuvasz fajta világi helyzetére.

4. Anyag és módszer

4.1. Genetikai teszteredmények az OptiGen Customer Service, a division of Wisdom Health jóvoltából

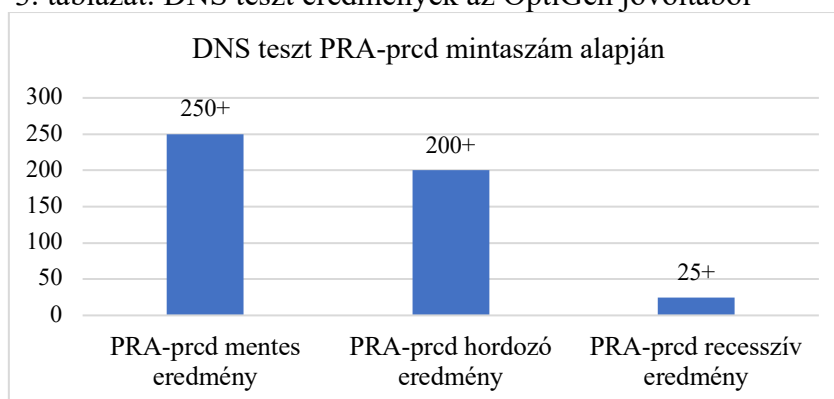
A több mint 500 kuvaszon vérmintából elvégzett DNS tesztek közül 55% (több, mint 275) mutatott PRA-prcd negatív eredményt, amely szerint domináns génekkel rendelkeznek a kutyák. 40% (több, mint 200) mutatott hordozó, tehát heterozigóta géneket, és a vizsgált egyedek 5%-a (több, mint 25) volt PRA-prcd gén szempontjából pozitív, azaz recesszív géneket hordoz, amelyet tovább tud örökíteni (3. táblázat).

Az 5% recesszív kuvasz körülbelül felét az OptiGen kutatási célból létrehozott ingyenes tesztelésére nyújtották be. Ezeket a kutyákat különböző országok különböző szemész szakállatorvosai vizsgálták fizikálisan, derítették fényt a PRA-ra különféle metódusokkal, majd küldték be vizsgálatra a mintákat.

A betegséget mutató csoport fennmaradó másik felét PRA szempontjából előre nem ismert módon küldték be, tenyésztés engedélyezése céljából szolgáló szemészeti szűrésre, illetve időskorban kialakuló látásromlás diagnosztizálására. Jellemzően a látásromlás 5-6 éves kortól volt megfigyelhető a tulajdonosok véleménye alapján.

További érdekességként tudtomra bocsátották, hogy volt egy olyan kuvasz is, amelyet diagnosztizáltak PRA-val, viszont nem hordozta a PRA-t kialakító prcd génmutációt. Ez azt jelzi, hogy a kuvaszok, mint sok egyéb fajta, a PRA egynél több formáját is hordozhatják. Ha ez az eset áll fenn, az OptiGen számításai alapján ítélve, a PRA-prcd formája jelenleg sokkal gyakoribb, mint a PRA bármely más formája.

3. táblázat: DNS teszt eredmények az OptiGen jóvoltából



4.2. Genetikai teszteredmények a Kiséri rendelő jóvoltából

A szentesi Kiséri állatorvosi rendelőből az elmúlt években 23 genetikai teszt lett kérve különböző laboroktól PRA szűrés céljából. (5-8. ábra) A 23 mintából 9 hordozó, 1 recesszív örökítő és 13 egészséges eredmény jött vissza (4. táblázat).

*prcd-PRA (partner lab) - PCR

Result: Genotype N/PRA (B)

Interpretation: The examined animal is heterozygous for the causative mutation for prcd-PRA in the PRCD-gene.

Trait of inheritance: autosomal-recessive

5. ábra: Hordozó teszt eredmény

Test Results: Genotype of your dog is CARRIER.

Risk for developing PRA: This dog will never develop the prcd form of PRA (progressive rod-cone degeneration form of Progressive Retinal Atrophy).

DNA testing does not replace the value of routine eye exams.

Significance for breeding: Carrier dogs should be bred only to a mate of Normal/Clear genotype to avoid producing pups affected with the prcd form of PRA.

6. ábra: Hordozó teszt eredmény OptiGen laboratóriumból

RESULTS

GENETIC TEST/S	GENOTYPE
Progressive Retinal Atrophy (PRA)	N/N

7. ábra: Negatív teszt, prcd szempontjából domináns eredmény

*prcd-PRA (partner lab) - PCR

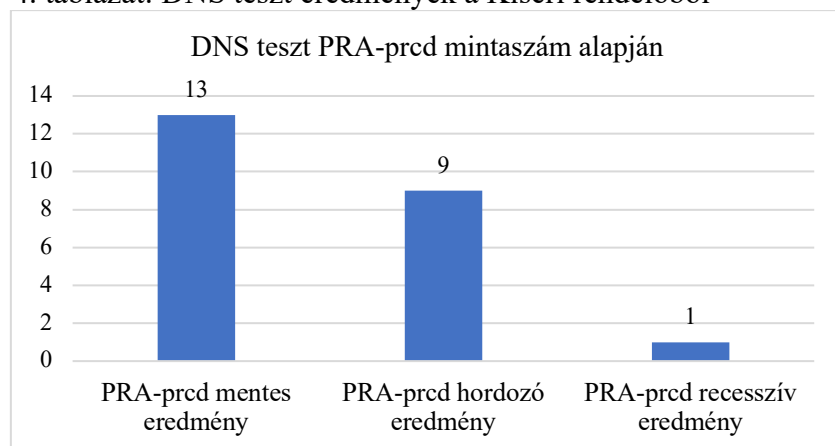
Result: Genotype PRA/PRA (C)

Interpretation: The examined animal is homozygous for the causative mutation for prcd-PRA in the PRCD-gene.

Trait of inheritance: autosomal-recessive

8. ábra: Autoszomális recesszív teszt eredmény

4. táblázat: DNS teszt eredmények a Kiséri rendelőből



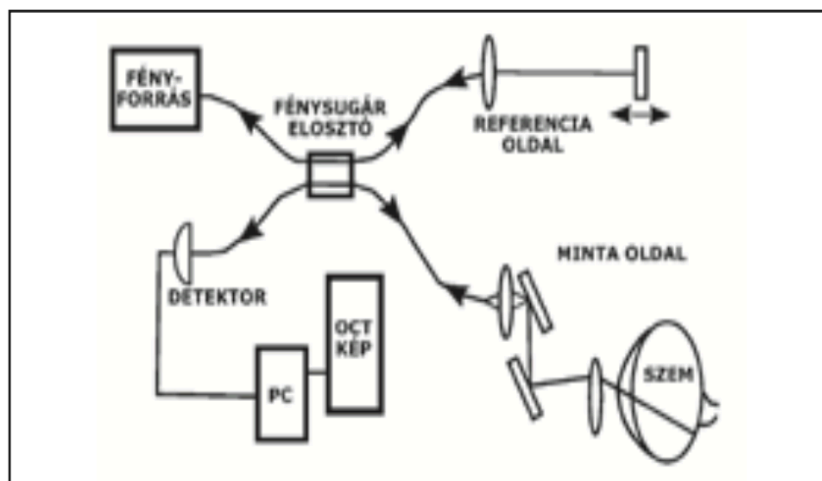
4.3. Az OCT használata az állatorvosi szemészet területén

4.3.1. Az OCT leírása

Huang és munkatársai az 1990-es évek elején tették közzé, hogy interferometria elvén nagy felbontású leképezést készítettek bizonyos szövetrészekről (Huang et al., 1991). Az OCT-t humán területen, szemészetben 1995-ben helyezték klinikai alkalmazásba (Puliafito et al., 1995). Az 1990-es évek végén (Békésy et al., 1998) és a 2000-es évek elején (Györi et al., 2002) kezdődött el az eszköz magyarországi felhasználása. Humán szemészeti diagnosztikában azóta rendszeressé és nem elhagyhatóvá vált a használata (Németh, 2011).

Az OCT egy olyan készülék, amellyel in-vivo, non-invazív, non-kontakt módon nagy felbontású keresztmetszeti képeket lehet készíteni. Működési elve az ultrahangéhoz hasonló, de itt nem hang, hanem fény (elektromágneses hullám) az, ami áthatol vagy visszaverődik a szöveteken. A fény, mivel magasabb hullámhosszon (810-1060 nm) dolgozik, így nagyobb felbontást is eredményez.

Az interferometria elvén (9. ábra) a szövetről visszaverődő fényhullám interferál egy referencia hullámmal, amit a készülék mér, így a visszaverődés mértéke alapján fénymikroszkópos felbontású és minőségű képhez jutunk. Felbontása manapság akár 1-20 mikrométeres minőséget is elérheti. Kezdetben a készülék másodpercenként 128-512 leképezést készített, de az újabb rendszerek bizonyos típusai már 53.000-100.000 képet is készíthetnek ugyanennyi idő alatt. Az elkészített leképezésekből a számítógép reflektivitás szerint (fekete alapú képen a világosabbat tekintjük reflektívebbnek), fekete-fehér (kontrasztos) vagy fiktívszínűzett (zöld, piros, kék és árnyalatai) módon ábrázolja a vizsgált terület keresztmetszetét (Recsán, 2018).

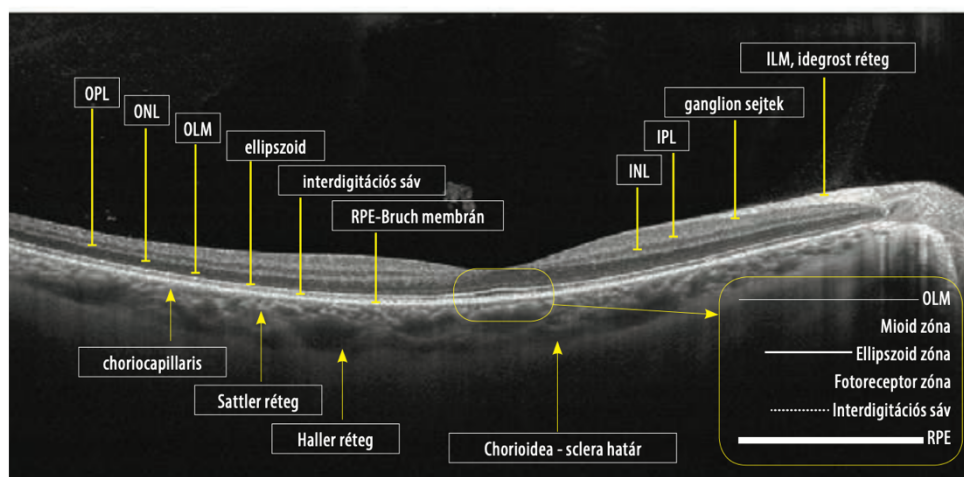


9. ábra: Michelson interferométer (Recsán, 2018)

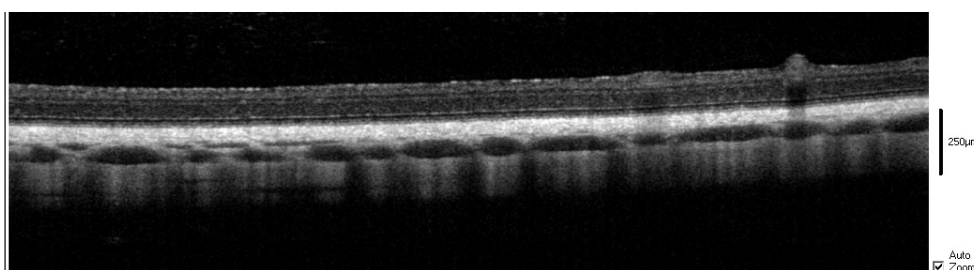
Az OCT készülékek az elmúlt évtizedben hatalmas fejlődésen mentek keresztül. Felbontásuk, így képminőségük folyamatosan javult. 2014-ben nemzetközi klasszifikáció szerint 18 különböző réteget lehet elkülöníteni a humán retináról alkotott kép során (5. táblázat), amelyek elhelyezkedését a 10. ábra mutatja humán felvételen, továbbá a 11. ábrán kuvaszról készült felvétellel összehasonlítható (Recsán, 2018).

5. táblázat: A retina részeinek nemzetközi konszenzuson alapuló OCT nevezéktana (Staurenghi, 2014)

Réteg	Reflektivitás	Anatómiai megfelelés
1.	hiperreflektív	Hátsó üvegtest kéreg
2.	hiporeflektív	Preretinális űr
3.	hiperreflektív	ILM
4.	hiporeflektív	GCL
5.	hiperreflektív	IPL
6.	hiporeflektív	INL
7.	hiperreflektív	OPL
8.	hiporeflektív	ONL és Henle rostok
9.	hiperreflektív	OLM
10.	hiporeflektív	Mioid zóna
11.	hiperreflektív	Ellipszoid zóna
12.	hiporeflektív	Fotoreceptorok kültakarója
13.	hiperreflektív	RPE és OS/IS közötti interdigitációs zóna
14.	hiperreflektív	RPE
15.	mérsékelten reflektív	Choriocapillaris réteg
16.	hiperreflektív	Sattler réteg
17.	hiperreflektív	Haller réteg
18.	változóan reflektív	Chorioidea - Sclera kapcsolat



10. ábra: A humán retina rétegeinek nemzetközi konszenzuson alapuló OCT nevezéktana (Recsán, 2018)



11. ábra: Egy vizsgált kuvasz PRA tüneteket nem mutató retinája

4.3.2. Az OCT készülékkel végzett retina vizsgálatok leírása

A PRA szűrés vagy fennálló betegség diagnosztikai célú kivizsgálása alatt kötelező mozdulatlanul maradni. Humán esetben ez könnyen kivitelezhető, míg egy kölyök eb vagy egy látássérült idősebb kuvasz esetében annál nehezebb. Így a vizsgálatot szükséges esetben felületes bódításban végeztük az alábbi táblázatban felsorolt protokollok valamelyikével (6. táblázat).

6. táblázat: Bódítási protokoll

Hatóanyag	Beadás módja	Dózis
Medetomidin + Ketamin	IM	10-25 µg/ttkg + 5 mg/ttkg
Xylazin + Ketamin	IM	2 mg/ttkg + 6 mg/ttkg
Medetomidin	IM	10-40 µg/ttkg

A bódítási protokollok valamelyikének használatát a klinikai vizsgálat során határoztuk meg. A vizsgált egyedekben ketamin használata nem indukált változást a retina vastagságában (Arango-Gonzalez et al., 2012).

Az állatot hasi fektetésben, speciális, felfújható és testre igazítható párnával stabilizáltuk, majd az ebek fejét a vizsgáló gép állrögzítőjére helyeztük. A fej igazítását és a szemhéjak széthúzását asszisztens végezte.

A szentesi Kiséri állatorvosi rendelőben és a budapesti Hofherr utcai rendelőben az iVue-100 típusú OCT készülék (12. ábra) használatával volt alkalom a retina vizsgálatok alatt segédkezni, illetve a vizsgálatokat végezni.



12. ábra: iVue-100 típusú OCT készülék

A rendelőben 2013 óta 122 kuvaszt vizsgáltak. A rendelő kapcsolatban áll a MEOESZ-szel (Magyar Ebtenyésztők Országos Egyesületeinek Szövetsége), így a kuvasz tenyésztők igénybe veszik a rendelő szolgáltatásait.

Szemészeti szűréseken 6 hónapostól 11 éves korig jelentek meg kuvaszok. A vizsgálaton a nemek aránya nagyjából azonos, hímek 48% és nőstények 52%-ban voltak. A vizsgálatok célja túlnyomóan a tenyésztés igazolásához szükséges szűrés volt, így tüneteket csak ritkán észleltek a tulajdonosok. Azonban néhány esetben a tünetek észrevétele után jöttek a rendelőbe szemészeti kivizsgálásra, amikor alkalmaztuk az OCT készüléket is.

5. Eredmények megbeszélése

A szemészeti kivizsgálás az alábbiak mentén zajlott: Az általános fizikális vizsgálatot követően szemészeti kivizsgálás kezdődött, amely szemnyomásméréssel, ophthalmoscoppal, könnytermelés semiquantitatív ellenőrzésével, réslámpa, funduskamera, ERG (Petersen-Jones, S., 2005 és Kelawala et al., 2016) és ultrahang vizsgálat, éber állapotban zajlott, majd OCT vizsgálat fejeződött be, amihez bódítás volt szükséges.

A kutyák átlagos szemnyomása: $16,7 \pm 4$ Hgmm (Gelatt, 2013). A mi eredményeink 8-23 Hgmm között mozogtak egészséges egyedekben. A vizsgálatot Icare – Tonovet Tonometer készülékkel végeztük (13.ábra).



13. ábra: Icare – Tonovet Tonometer

Ophthalmoscop segítségével megvizsgáltuk a szemfeneket, amelyet a továbbiakban funduskamera segítségével le is fényképeztünk.

Shirmer könnyteszt vizsgálatok során a fizioiógiástól (14-25 mm/perc (Gelatt, 2013) eltérőt nem tapasztaltunk, eredményeink 15-19 mm/perc tartományba estek.

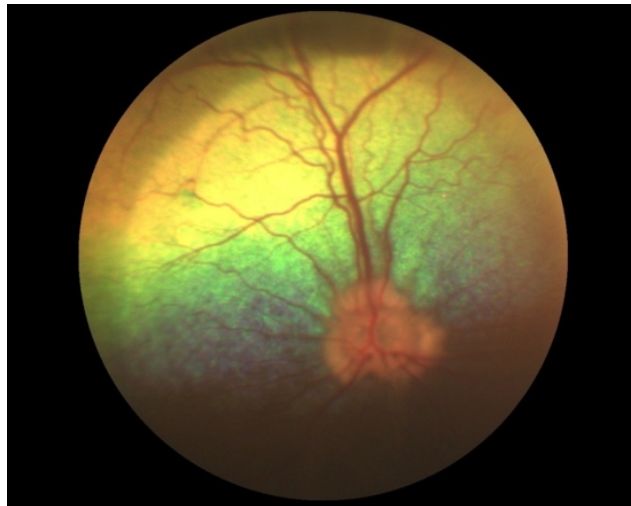
Réslámpa vizsgálat során elváltozások ritkán mutatkoztak. A 122 kutyából 3 glaucomás és 2 cataractás egyednél volt számottevő a vizsgálat.

Funduskamera (Optibrand – ClearView – 14. ábra) vizsgálat alkalmával több képet is készíthettünk, amelyet megőriztünk, így évekre visszamenőleg ellenőrizni tudtuk a vizsgálatokat, illetve az esetleges változásokat.

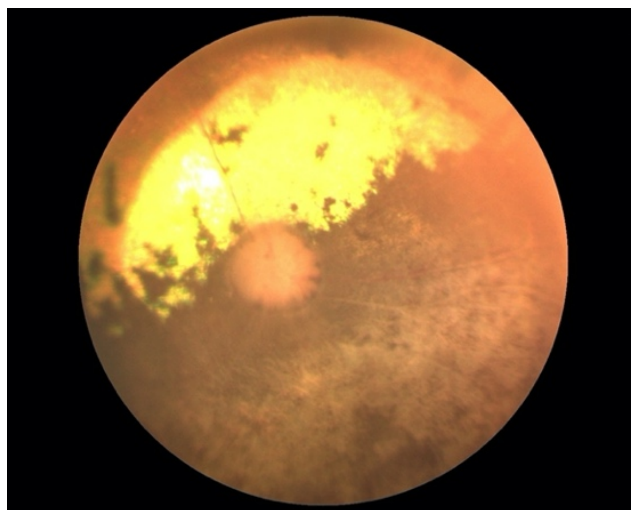


14. ábra: Optibrand – ClearView funduskamera

Ez rendkívül fontos a hordozó egyedekben (15-16. ábra). PRA esetében a retina elvékonyodásával kevesebb fény nyelődik el a rétegekben, több verődik vissza az alatta helyeződő tapetumról, így a vizsgáló fényesebbnek, hiperreflektívnek látja a szemfeneket.

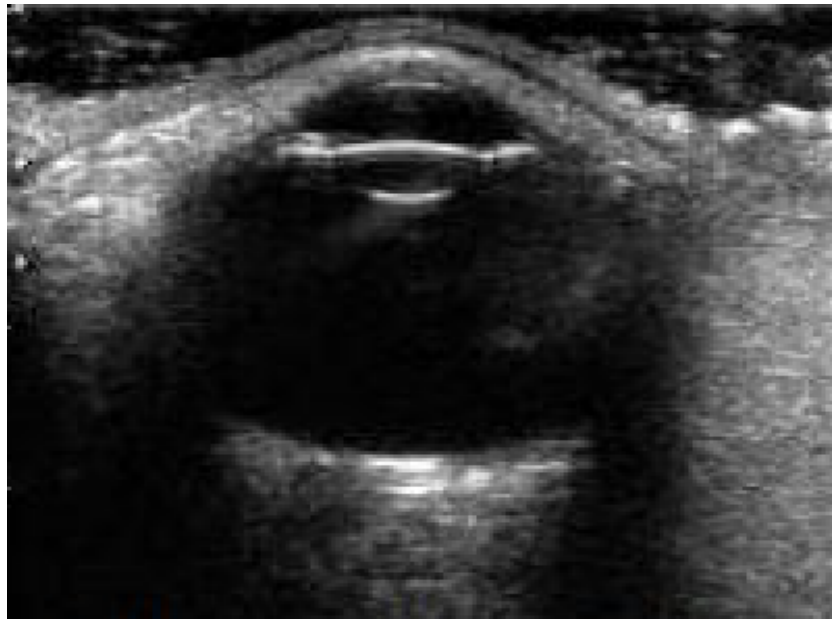


15. ábra: Egészséges szemfenék



16. ábra: Hiperreflektív, elváltozást mutató szemfenék

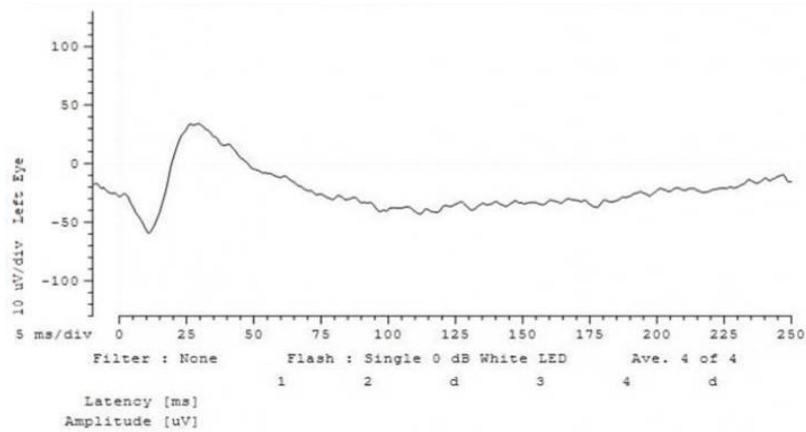
Ultrahang vizsgálatok alkalmával a szem echodenzitását, anatómiáját és az üvegtest, illetve a lencse állapotát figyeltük meg. Ultrahang képen a retina magas reflektivitású képként jelentkezik. PRA szempontjából a retinaleválás felismerésére a legfontosabb. A vizsgálattal a retina belső rétegeiben lezajló folyamatokra viszont nem kapunk utalást. Az ultrahang vizsgálat egyéb felhasználási területei a fentieken kívül például a határhártya elemelkedés, üvegtesten belüli vérzés, térszűkítő folyamatok, lencseluxatio és cataracta diagnosztikájában elhanyagolhatatlan (17. ábra).



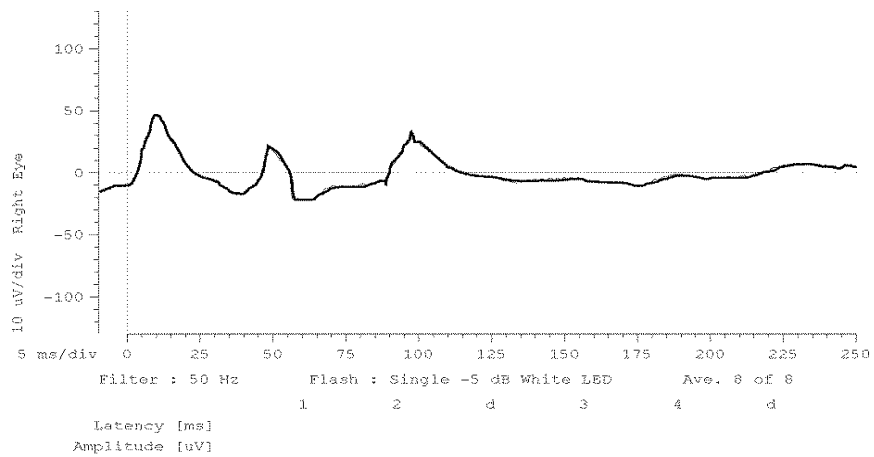
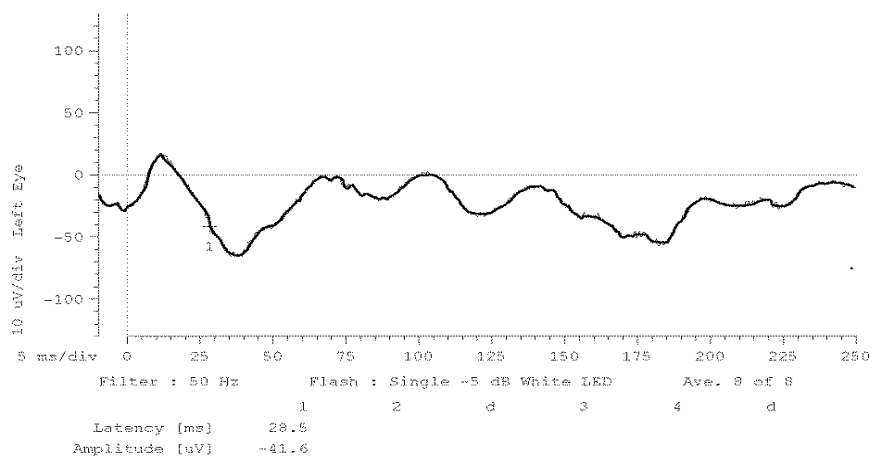
17. ábra: Ultrahang felvétel, amelyen lencsetok reflexió látható

A kórszövettani vizsgálatok a betegség felderítésében a retina szempontjából kiemelten fontosak, de az állatgyógyászatban az egyed beteg szemére vonatkozó beavatkozást már nem segítik elő.

ERG vizsgálatot ritkán végeztünk. Az ERG detektort a rendelő saját profiljára kell hangolni, mivel a legkisebb elektromos zaj is hatással van a rendkívül érzékeny ERG detektorra. A rendelőnek van saját ERG készüléke, amely pontosan be van állítva a rendelő körüli elektromos zajokra. A mérés a szem retinájára vetülő fények által kiváltott potenciálváltozásokat méri (18-19. ábra).

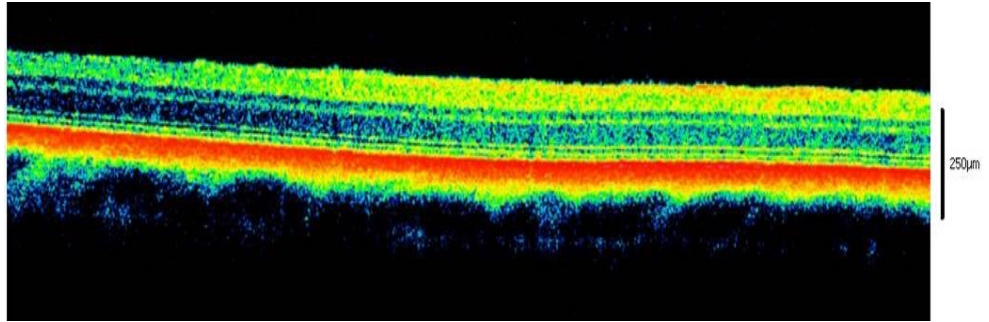


18. ábra: Mért fiziológias ERG görbe

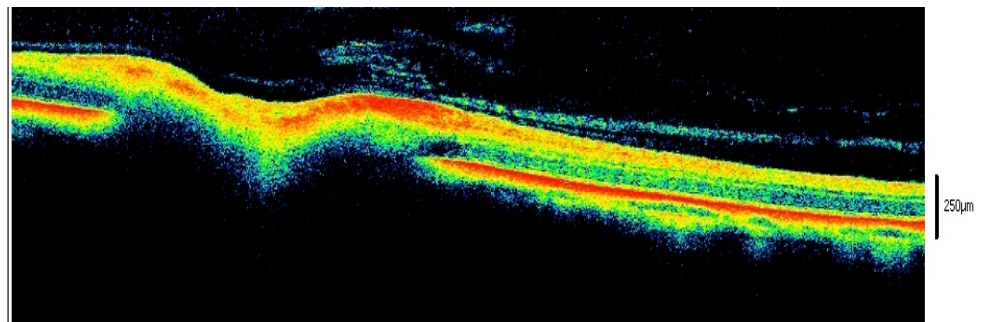


19. ábra: Mért ERG vizsgálatok a rendelőben

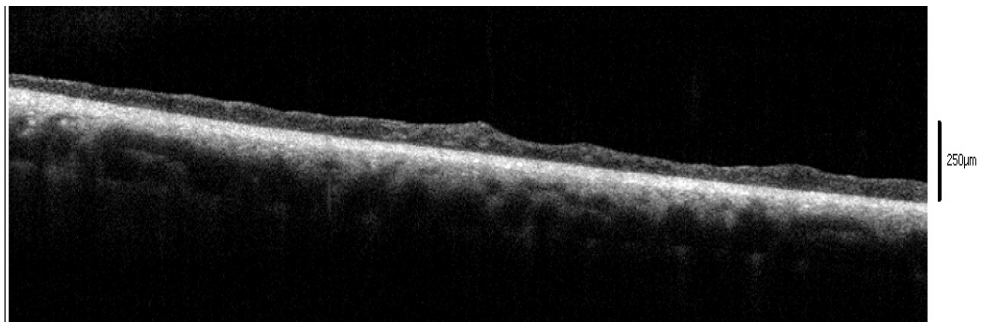
Az OCT vizsgálatok során kaptuk a legtöbb információt a szűréshez. Az ebeket bódítás után megvizsgálva láthattunk fiziológias vastagságú (20. ábra) és elvékonyodott retinákat is (21-23. ábra). Továbbá PRA okozta retina rétegeinek elemelkedését és a rétegek közötti folyadékfelhalmozódást (24. ábra).



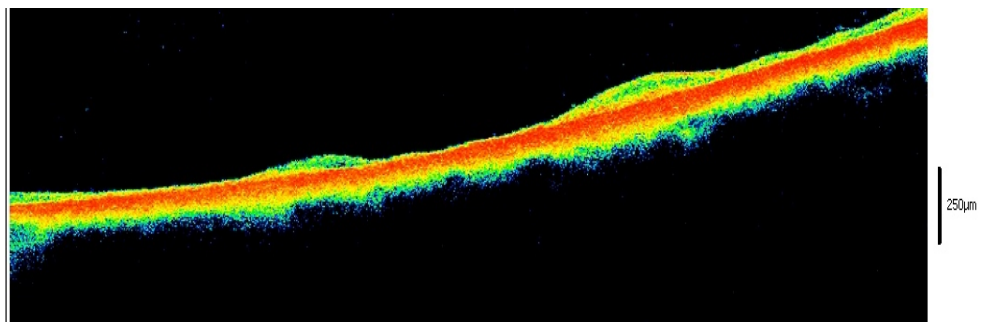
20. ábra: Falszínű OCT felvétel egy ép retináról



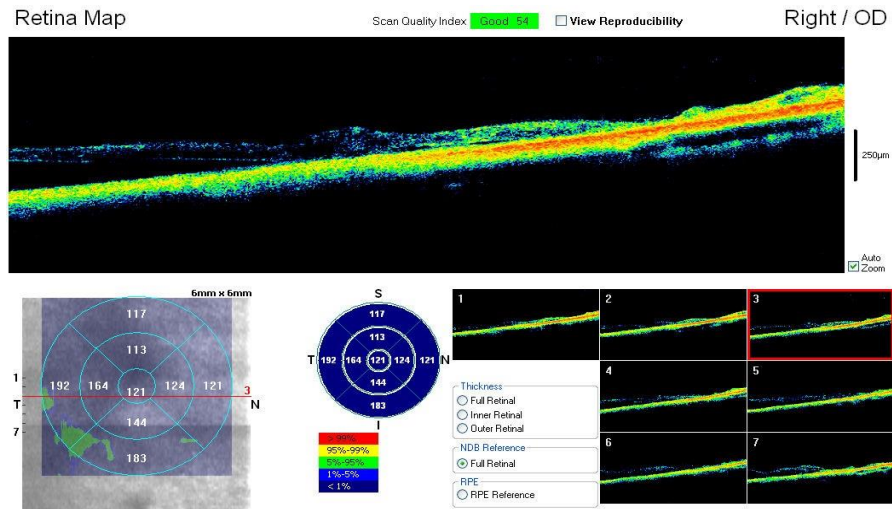
21. ábra: Falszínű OCT felvétel egy rendkívül ritkán megőrizhető határhártya elemelkedéséről és a nervus opticus kilépési pontjáról



22. ábra: OCT felvétel egy glaucoma miatt elvékonyodó retináról



23. ábra: Falszínű OCT felvétel PRA miatt elvékonyodott retináról a genetikailag bizonyítottan recesszív kúvaszban



24. ábra: A retina rétegeinek elemelkedése és a rétegek közötti ödéma

A háziállatok átlagos retina vastagsága a centrális régiókban szövettani mérések alapján 200-240 µm (Gelatt, 2013). A 122 kuvaszból 2013 óta genetikailag 1 PRA-prcd gén szempontjából recesszív egyed, 9 heterozigóta hordozót és 13 prcd gén szempontjából domináns ebet találtunk. A 99 genetikailag nem szűrt kutyán fizikális vizsgálat során diagnosztizáltunk 3 ebet glaucomával és 2 ebet cataractával, amelyek klinikailag nem kapcsolhatók a PRA-hoz. A Kiséri rendelőben 6 hónapostól 11 éves kuvaszok OCT készüléssel mért adatai alapján az ebek retinavastagsága egészséges kutyákban 190-230 µm. A patológiás elváltozást mutató egyedeken (cataracta, glaucoma, PRA) pedig 106-179 µm retina vastagságot mértünk.

Ron Ofri cikke alapján, amelyben beagle nőstények retinavastagságát mérték különféle korú egyedekben, az eredmény felnőtt állatban mediálisan 203 ± 20 µm, 1 mm távolságra a mérőkészüléktől (7. táblázat) (Ofri, 2019). Így összehasonlításként a szakirodalomban közölt OCT készüléssel mért adatokkal korrelálnak a Kiséri rendelő OCT készülékével mért eredményei.

7. táblázat: Retina vastagsága nőstény beagle kutyákban korra lebontva, a mérés irányával megjelölve, illetve szem távolsága a készüléktől (Ofri, 2019).

	1 mm	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm	6 mm
Mediális						
Fiatal	226±29	213±26	199±19	194±13	189±14	168±18
Felnőtt	203±20	188±16	180±10	175±11	169±12	166±10
Idős	197±16	188±16	183±17	179±15	177±15	174±9

6. Következtetések

Az OCT készülék még nem elterjedt állatorvosi használatban. Alkalmas retina, csarnokzúg és szaruhártya in-vivo, non-invazív, non-kontakt módon nagy felbontású keresztmetszeti képek készítésére.

A látóideghártya progresszív sorvadása genetikai betegség. A jelenlegi szakirodalom szerint nem gyógyítható, csak a betegség lefolyása lassítható különböző antioxidánsokkal, viszont ez még nem bizonyított. A kutya fajtájától függően többféle génnel öröklődhet. Kuvasz esetében ez a prcd gén, amely autoszomális recesszíven öröklődik.

Szakdolgozatomban a 122 kuvasz 2013-tól elvégzett fizikális vizsgálata arra enged következtetni, hogy 0,82% a klinikai forma kialakulásának lehetősége, illetve észrevétele. Hordozó egyedeket csak genetikai teszttel lehet kiszűrni, továbbá a prcd okozta PRA tüneteit is csak genetikai úton lehet bebizonyítani. Magyarországon a 23 genetikai teszt eredménye arra enged következtetni, hogy genetikailag 4,348% az esély a prcd gén által kialakított PRA-ra kuvaszokban. Hordozó, heterozigóta egyedeknek a valószínűsége 39,13%.

További adatok alapján az OptiGen adatbázisából több, mint 500 kuvasz genetikai vizsgálata azt mutatta, hogy a Föld minden tájáról küldött minták alapján 55% a prcd gén mutációját nem hordozó ebek aránya; 40% a heterozigóta hordozó és 5% a prcd gén mutációját recesszíven örökíteni tudó eb valószínűsége.

Továbbá az OptiGen laboratóriumi genetikai vizsgálata alapján kiderült, hogy 1 esetben nem prcd gén által kialakított, de PRA-val klinikailag diagnosztizált egyed is volt, amely arra utal, hogy a kuvasz fajta több PRA-t okozó genetikai mutációt is hordozhat.

7. Összefoglalás

Genetikai vizsgálatok során 23-ból 1 egyed bizonyult PRA-prcd gén szempontjából recesszívnek, 9 heterozigóta hordozó, 13 eb pedig domináns génekkel rendelkezik. A 2013 óta elvégzett OCT és genetikai vizsgálatok alapján 122 vizsgált kuvaszból 1 PRA pozitív, 9 tüneteket nem mutató hordozó, és további 107 klinikailag negatív eredményt kaptunk.

A fennmaradó 5 esetből 2 cataractás és 3 glaucomás esetet regisztráltunk, amelyek nem állnak összefüggésben a PRA-val.

Nemtől független a kór fejlődése, korban inkább később, 5-8 éves kortól jellemző a kialakulása. A tünetek a retina elváltozásai miatt, főleg az elvékonyodása következtében alakulnak ki. Ezek az éjjeli látászavar, majd szürkületi és lassan kialakuló nappali vakság. A kór lefolyása hosszú, több hónapos.

A rendelőben mért retina vastagságok a szakirodalomban előírtakkal nagyjából azonosak (210-240 μm) (Gelatt, 2013): 190-230 μm . A patológiás elváltozást mutató egyedeken (cataracta, glaucoma, PRA) pedig, 106-179 μm közötti eredményeket mértünk.

Genetikai tesztek eredménye szerint a magyarországi kuvaszok helyzete, ezek alapján genetikailag $1/23=4,348\%$ recesszív, $9/23=39,13\%$ hordozó, $13/23=56,522\%$ pedig nem hordozza a PRA-t okozó prcd gén mutációját.

A rendelőben vizsgált egyedek száma szerint statisztikailag $1/122=0,82\%$ pozitív, prcd génre recesszív, $9/122=7,38\%$ hordozó, amely tüneteket nem mutatott, és $112/122=91,80\%$ pedig fizikai vizsgálat alapján a tünetmentesnek bizonyult.

Végül az OptiGen által használatra bocsátott adatok alapján több, mint 500 vizsgált kuvasz esetén 55% (több, mint 275) PRA-prcd negatív, 40% (több, mint 200) heterozigóta hordozó és 5% (több, mint 25) kuvasz volt PRA-prcd gén szempontjából pozitív, azaz recesszív géneket hordoz (OptiGen, 2019).

8. Summary and English title

Genetic background and examinations of retinal atrophy in Kuvasz breed

In genetic laboratory studies, 1 out of 23 dogs were found to be recessive to the PRA-prcd gene, 9 were heterozygous, so called carriers and 13 had dominant genes. Based on our OCT studies and genetical examinations, 1 out of 122 kuvasz dogs was positive for PRA, 9 were without symptoms, and 107 were clinically negative since 2013.

Out of the remaining 5 cases, 2 cases had cataracts and 3 cases had glaucoma which were not related to PRA.

PRA is independent from gender and is more likely to develop later in the age range of 5-8 years. The symptoms are visual impairment at night, followed by nightfall and slowly developing daytime blindness due to changes in the retinal layers, mainly thinning. The course of the disease is long, it takes several months.

The retinal thicknesses, measured in the clinic, is approximately the same as in the literature (210-240 μm) (Gelatt, 2013): 190-230 μm . Dogs showing pathological signs of cataract, glaucoma or PRA, we measured 106-179 μm retinal thickness.

According to the results of genetic tests, the status of the Hungarian kuvasz breed is genetically $1/23 = 4.348\%$ recessive, $9/23 = 39.13\%$ carrier, and $13/23 = 56.522\%$ are not carrying the mutation of the prcd gene which causes the PRA.

In the clinic checked by physical examination, $1/122 = 0.82\%$ were positive, in meaning prcd gene were recessive, $9/122 = 7.38\%$ were carrier, where were no symptoms observed and $112/122 = 91.80\%$ after physical examination, proved to be free from symptoms of PRA.

According to the data, provided by OptiGen, 55% (more than 275) were PRA-prcd negative, 40% (more than 200) were heterozygous carriers, and 5% (more than 25) dogs were PRA-prcd positive, which means carrying recessive genes that causes PRA in kuvasz breed (OptiGen, 2019).

9. Irodalomjegyzék

- Alderton D., 1995: Dogs. Budapest, Panem Kft. pp. 264-265, 267, 275
- American College of Veterinary Ophthalmologists, 2015: The Blue Book – Ocular Disorders Presumed to Be Inherited in Purebred Dogs.
- Arango-Gonzalez, B., Schatz, A., Bolz, S., Eslava-Schmalbach, J., Willmann, G., Zhou, A., ... Gekeler, F. (2012): Effects of Combined Ketamine/Xylazine Anesthesia on Light Induced Retinal Degeneration in Rats. PLoS ONE, 7(4), e35687.doi:10.1371/journal.pone.0035687.
- Békési, L., Bíró, A., Berta, A., 1998. Az optikai koherencia tomográfia szemészeti alkalmazásáról. Szemészet, 102. pp. 173-177.
- Dobos A., Somogyi R., Pengő B., ifj Dobos A., 2017: Magyar Állatorvosok Lapja 2017. január 139. pp. 41-48.
- Douglas W. Esson, 2015: Clinical Atlas of Canine and Feline Ophthalmic Disease. Tustin, California, USA, John Wiley & Sons Inc
- Fehér Gy., 2006: A háziállatok funkcionális anatómiája 3. Budapest, Mezőgazda Kiadó. pp. 105-115.
- Gelatt, K. N., Gilger, B. C., Kern, T. J., 2013. Veterinary Ophthalmology. Ötödik kiadás. Oxford: John Wiley & Sons, Inc.
- Győry, J., Pados, K., Salacz, G., 2002. Optikai koherencia tomográffal szerzett gyakorlati tapasztalataink a retina vizsgálatában. Szemészet, 139. pp. 251-256.
- Huang, D., Swanson, E. A., Lin, C. P., Schuman, J. S., Stinson, W. G., Chang, W., Hee, M. R., Flotte, T., Gregory, K., Puliafito, C. A., Fujimoto, J., 1991. Optical Coherence Tomography. Science, 254 (5035). pp. 1178–1181.
- Kelawala, D. N., Patil, D. B., Parikh, P. V. & Sheth, M. J., 2016. Clinical studies on progressive retinal atrophy in 31 dogs. Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University, 18(2), pp. 119–123..
- Kótai I., 1989: Szövettani gyakorlatok II. Budapest, A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft.
- Laboklin GMBH & CO. KG, 2019: Labor für klinische Diagnostik. <https://laboklin.com/hu/products/genetics/hereditary-diseases/dog/> [Megtekintve: 2019.10.30].
- M. Kahn, C., (szerkesztő), 2005: The Merck Veterinary Manual. Philadelphia, Pennsylvania, National Publishing INC. p403
- Németh, J., 2011. Szemészeti diagnosztikus képalkotó eljárások. Első kiadás. Budapest: Semmelweis Kiadó.
- Ofri R, Ekesten B. Baseline retinal OCT measurements in normal female beagles: The effects of eccentricity, meridian, and age on retinal layer thickness. Vet Ophthalmol. 2019;00:1–9. <https://doi.org/10.1111/vop.12683>.

- Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA (<http://omia.angis.org.au/>). Faculty of Veterinary Science, University of Sydney, April 2013 OMIA001298-9615.
- Optovue Inc.: iVue-Model iVue User's Manual Version 2.5. Fremont, Canada.
- Petersen-Jones, S., 2005. Advances in the molecular understanding of canine retinal diseases. *J Small Anim Pract.*, 46(8), pp. 371-80..
- Puliafito, C. A., Hee, M. R., Lin, C. P., Reichel, E., Schuman, J. S., Duker, J. S., Izatt, J. A., Swanson, E. A., Fujimoto, J. G., 1995. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 102 (2). pp. 217-229.
- Recsán Zs., Dr. Nagy Z. Zs., 2018: Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest, Semmelweis Kiadó.
- Röhlich P., 2006: Szövektan. Harmadik kiadás. Budapest, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió.
- Sárkány P., Szirák J., Veress I., 1995: Nagy kutya lexikon. Budapest, Dunakanyar 2000, p. 237.
- Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF for the International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN OCT) Panel), 2014: Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 121:1572-78.
- Sue Pearce-Kelling, M.S., former president and manager of OptiGen LLC., 2019: OptiGen Customer Service, a division of Wisdom Health, 767 Warren Road, Suite 300, Ithaca, NY 14850, www.optigen.com
- Süveges I., 2010: Szemészet 4. javított és bővített kiadás. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt. pp. 231-275.
- Zangerl B¹, Goldstein O, Philp AR, Lindauer SJ, Pearce-Kelling SE, Mullins RF, Graphodatsky AS, Ripoll D, Felix JS, Stone EM, Acland GM, Aguirre GD., 2006: Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics*. 2006 Nov;88(5):551-63. Epub 2006 Aug 30.
- Zöldág L., 2012: Állatorvosi genetika és állattenyésztés. Budapest, A/3 Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató Kft.
- Zöldág L., 1996: Kutyagenetika és örökletes betegségek. Budapest, Anteus Kft.
- 1. ábra: Erdelyi kopo (készítő), 2010: Kuvasz kan (https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/76/Kuvasz_named_Kan.jpg) megtekintés dátuma: 2019.11.20.
- 2. ábra: Recsán Zs., Dr. Nagy Z. Zs., 2018: Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest, Semmelweis Kiadó. p. 49.
- 3. ábra: Gelatt, K. N., Gilger, B. C., Kern, T. J., 2013. *Veterinary Ophthalmology*. Ötödik kiadás. Oxford: John Wiley & Sons, Inc. p. 131

- 4. ábra: Süveges I., 2010: Szemészet 4. javított és bővített kiadás. Budapest, Medicina Könyvkiadó Zrt. pp. 303.
- 5-8. ábra: Készítette: Vitéz-Móré Tamás, 2019.
- 9. ábra: Recsán Zs., Dr. Nagy Z. Zs., 2018: Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest, Semmelweis Kiadó. p. 8.
- 10. ábra: Recsán Zs., Dr. Nagy Z. Zs., 2018: Optikai koherencia tomográfia a szemészetben. Budapest, Semmelweis Kiadó. p. 55.
- 11. ábra: Készítette: Vitéz-Móré Tamás, 2019.
- 12. ábra: OptoVue Kép, megtekintés dátuma: 2019.11.18: <https://www.dotmed.com/images/modelpics/16756.jpg>
- 13. ábra: TonoVet Kép, megtekintés dátuma: 2019.11.18: <https://i-vet.eu/wp-content/uploads/2014/04/icare3-600x600.jpg>.
- 14. ábra: Optibrand, ClearView Kép, megtekintés dátuma: 2019.11.18: <http://www.gsgroup.co/wp-content/uploads/2017/10/173550.png>.
- 15-24. ábra: Készítette: Vitéz-Móré Tamás, 2019.

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani belső konzulensemnek, Dr. Zöldág László Professzor Úrnak, aki hasznos tanácsokkal és rengeteg további információanyaggal járult hozzá a szakdolgozatom megírásához.

Szintén hálásan köszönöm témavezetőmnek, Dr. Dobos András C. Egyetemi Docens Úrnak, hogy elvállalt és biztosította számomra a szakdolgozat elkészüléséhez elengedhetetlen feltételeket, illetve a Kiséri Állatorvosi Rendelő munkatársainak, hogy irányítottak és segítettek a vizsgálatok során.

Végül, de nem utolsó sorban köszönetemet és hálámat fejezem ki a családomnak, barátnőmnek és barátnőm családjának, továbbá a barátaimnak, akik folyamatos támogatásukkal és biztatásukkal segítettek hozzá a szakdolgozatom elkészítéséhez.

HuVetA
ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI
NYILATKOZAT*

Név: Vitéz-Móré Tamás

Elérhetőség (e-mail cím): more.tamas94@gmail.com

A feltöltendő mű címe: A látóideghártya sorvadásának genetikai háttere és vizsgálata kuvasz fajtában

A mű megjelenési adatai: 2019

Az átadott fájlok száma: -

Jelen megállapodás elfogadásával a szerző, illetve a szerzői jogok tulajdonosa nem kizárólagos jogot biztosít a HuVetA számára, hogy archiválja (a tartalom megváltoztatása nélkül, a megőrzés és a hozzáférhetőség biztosításának érdekében) és másolásvédtett PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyezik, hogy a HuVetA egynél több (csak a HuVetA adminisztrátorai számára hozzáférhető) másolatot tároljon az Ön által átadott dokumentumból kizárólag biztonsági, visszaállítási és megőrzési célból.

Kijelenti, hogy az átadott dokumentum az Ön műve, és/vagy jogosult biztosítani a megállapodásban foglalt rendelkezéseket arra vonatkozóan. Kijelenti továbbá, hogy a mű eredeti és legjobb tudomása szerint nem sérti vele senki más szerzői jogát. Amennyiben a mű tartalmaz olyan anyagot, melyre nézve nem Ön birtokolja a szerzői jogokat, fel kell tüntetnie, hogy korlátlan engedélyt kapott a szerzői jog tulajdonosától arra, hogy engedélyezhesse a jelen megállapodásban szereplő jogokat, és a harmadik személy által birtokolt anyagrész mellett egyértelműen fel van tüntetve az eredeti szerző neve a művön belül.

A szerzői jogok tulajdonosa a hozzáférés körét az alábbiakban határozza meg **(egyetlen, a megfelelő négyzetben elhelyezett x jellel):**

- engedélyezi, hogy a HuVetA-ban -ban tárolt művek korlátlanul hozzáférhetővé váljanak a világhálón,
- az Állatorvostudományi Egyetem belső hálózatára (IP címeire) korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- a Könyvtárban található, dedikált elérést biztosító számítógépre korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- csak a dokumentum bibliográfiai adatainak és tartalmi kivonatának feltöltéséhez járul hozzá (korlátlan hozzáféréssel),

Kérjük, **nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról** is:

Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénytörtő módon visszaélne.

Budapest, 2019. év 12. hó 06. nap



aláírás

szerző/a szerzői jog tulajdonosa

A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyont elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltatassa, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.

A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén

- *a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;*
- *a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;*
- *az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;*
- *a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,*
- *a nyílt hozzáférés támogatása.*

Konzulensi ellenjegyzés

Alulírott PROF. DR. ZÖLDAG LÁSZLÓ.....igazolom, hogy
VITÉZ-MÓRE TAMÁS.....(a hallgató neve)
A LATÓ IDEGHÁRTYA SORVADÁSÁNAK CÉVETIKAI
HÁTTERE ÉS VIZSGÁLATA KUVASZ FAJTÁBAN
című diplomamunkát ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2019. 12. 06.....


.....
a témavezető neve és aláírása

ÁLLATTENYÉSZTÉSI ÉS TAKARMÁNYOZÁSTANI
LABORÁUM. TUD. TANSZÉK

tanszék