

ÁLLATORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM

Belgyógyászati Tanszék és Klinika

**Tárolási betegségek kutyákban, különös tekintettel a neuronális
ceroid lipofuscinosisra**

Storage diseases in dogs with special regard to neuronal ceroid lipofuscinosis

Készítette: Szikszai Anna

Témavezető: Dr. Balogh Éva

ÁTE, Belgyógyászati Tanszék és Klinika, tudományos munkatárs

Budapest, 2020

Tartalom

1. Bevezetés.....	2
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. A lizoszómális tárolási betegségek patomechanizmusa	3
2.2. A gyakoribb tárolási betegségek	4
2.2.1. Gangliosidosis	4
2.2.2. Glycocerebrosidosis	4
2.2.3. Sphingomyelinosis	4
2.2.4. Globoidsejtes leukodystrophia	5
2.2.5. Mucopolysaccharidosis	5
2.2.6. Glycogenosis.....	6
2.2.7. Glycoproteinosis	6
2.2.8. Fucosidosis.....	7
2.2.9. Mannosidosis	7
2.2.10. Ceroid lipofuscinosis	10
2.3. Terápia	15
3. Anyag és módszer	18
4. Eredmények.....	20
5. Megbeszélés.....	31
6. Összefoglalás	35
7. Summary	36
8. Köszönetnyilvánítás	37
9. Irodalomjegyzék	38
10. Melléklet.....	39

1. Bevezetés

A tárolási betegségek emberekben és állatokban örökletes módon kialakuló neurodegeneratív kórformák. A rendellenesség alapja egy specifikus enzim hiánya, vagy nem megfelelő működése, aminek következtében jellegzetes makromolekulák halmozódnak fel sejten belül (18). A humán esetek aránya összességében 1:5000, illetve 1:9000 az élve született gyerekek között (12). A betegség már gyakran fiatal korban, akár rögtön születés után megnyilvánul és az esetek nagy részében idegrendszeri tünetekkel jár. A kezelés az elmúlt évtizedekig szupportív terápiákon alapult (18). Az orvostudomány fejlődésével, és a lehetséges új terápiák kutatásával az állati modellek alkalmazása is egyre gyakoribbá vált, ami az állatorvostudomány számára is lendületet adott. Az érintett állatok génállományát elemezve egyre több tárolási betegség hátterére derül fény és az érintett génszakaszok azonosításával a diagnosztika, továbbá az állományok szűrése is lehetővé válik.

Tanulmányunkban a magyarországi staffordshire terrierekben jelentkező neuronális ceroid lipofuscinosis-t vizsgáltuk. Elemeztük a tulajdonosok által jelentett tüneteket, amelyeket összevetettünk a szakirodalomban található adatokkal. Fizikális és neurológiai vizsgálatot végeztünk. A tulajdonosok által végzett kiegészítő terápiákat elemeztük. A betegséget okozó hibás allél előfordulási gyakoriságának visszaszorítási lehetőségeit elemeztük.

2. Irodalmi áttekintés

A lizoszomális tárolási betegségek autoszomális recesszíven öröklődő, neurodegeneratív kórformák. Ezeknek az embereket és állatokat egyaránt érintő betegségeknek jellemzője, hogy valamilyen veleszületett enzimhiány miatt a posztmitotikus sejtekben, például az idegsejtekben intermedier anyagcseretermékek halmozódnak fel. Általában fiatal, kevesebb mint 1 éves (kivétel: neuronális ceroid lipofuscinosis, globoidsejtes leukodystrophia), fajtatiszta állatokban jelentkeznek. Az idegrendszeri tünetek a különböző betegségekben hasonló megjelenésűek: viselkedésváltozás, demencia, egyensúlyzavar, körözés, ataxia, tremor, görcsök, látási zavarok, vakság. Visszafordíthatatlan, többnyire gyorsan progrediáló kórformák, melyek végül az állat elhullásához vezetnek. Az esetek nagyrésztében egy adott elsődleges anyag tárolása áll a betegség hátterében, ami alapján elnevezték az adott kórképeket, mint például szfingolipidek, gangliozidek, mukopoliszacharidok, glikoproteinek (13). Az elsődleges anyagokon kívül sok esetben másodlagosan tárolt anyagcseretermékek is fellelhetőek, amik nincsenek közvetlen kapcsolatban az elsődleges enzim hiányosságokkal.

2.1. A lizoszomális tárolási betegségek patomechanizmusa

A lizoszómák a citoplazmában elhelyezkedő egysoros membránnal határolt sejt szervecskék, amik az endoszomális-lizoszomális rendszer részei (18). Az endoplazmatikus retikulumban termelt enzimek – mint például nukleázok, lipázok, karbohidrázok, proteázok stb. – a lizoszómákba kerülnek. A lizoszómákban különböző fehérjék, nukleinsavak, szfingolipidek, glikogének a savas közeg (pH: 4-5) miatt, vagy a bennük található különböző hidrolitikus enzimek által makromolekulákra bontódnak. Normál körülmények során az intracelluláris anyagok, mint például a membrán elemek a lizoszómákban kerülnek lebontásra és innen kerülnek vissza az anyagcsere folyamatokba. A tárolási betegségeknel ezekben az enzimikus lebontási folyamatokban öröklött módon enzimkárosodás, vagy az enzim teljes hiánya figyelhető meg. A lebontatlan szubsztrátok kezdetben lizoszómán belül, majd a lizoszóma integritásának károsodása után intracellulárisan felhalmozódnak (18).

2.2. A gyakoribb tárolási betegségek

2.2.1. Gangliosidosis

A gangliosidosisnak két típusa ismert, a GM1-gangliosidosis a béta-galaktozidáz hiánya miatt alakul ki, míg a GM2-gangliosidosis a hexaminidáz-A és B hiánya miatt. A klinikai tünetek már pár hónapos korban megjelennek, kisagyi ataxia, dysmetria, tremor, egyensúlyzavar, nystagmus, para- és tetraplégia, látási zavarok, és görcsrohamok formájában. Általában hamar az állat halálával járnak. A GM1-gangliosidosis további két típusra osztható, az 1-es típus a Norman-Landing betegség beagle-ben és keverékeiben, angol springer spánielben, európai rövidszőrű és sziámi macskában került leírásra. A 2-es típust, a Derry-féle betegséget sziámi, korat, európai rövidszőrű macskában, és portugál vízikutyában írták le. Klinikai tünetekben a két típus hasonló, tremor, inkoordináció, spasztikus paraplégia és látászavarok jelentkeztek ezeknél az állatoknál. A GM2-gangliosidosis 3 típusra osztható, az 1-es típus, a Tay-Sachs betegség esetében a hexaminidáz-A hiány német rövidszőrű vizslában és japán spániel kutyában ataxia, inkoordináció, látási rendellenesség és demencia jellegű tünetekkel jelentkezik. A 2-es típus, a Sandhoffs betegség európai rövidszőrű macskákban hexaminidáz-A és B enzimhiány miatt tremort, inkoordinációt és spasztikus paraplegiát okoz. A 3-as típus a Bernheimer-Seitelberger betegség (2, 3).

2.2.2. Glycocerebrosidosis

A glycocerebrosidosis, más néven Gaucher-kór, ausztrál selyemszőrű kutyákban ismert. Glükocerebrozidáz hiány miatt az idegsejtekben kis granulómák halmozódnak fel, ami sejtdegradációhoz vezet főként a thalamusban és a hippocampusban. A klinikai tünetek 6 hónapos kor körül jelentkeznek inkoordinációval, terpeszállással, merev járással és hypermetriával (2, 3).

2.2.3. Sphingomyelinosis

A sphingomyelinosis, Niemann-Pick betegség emberi vonatkozásban hat típusra osztható (A-F) az életkori megjelenésük, a májmegnagyobbodás mértéke és az idegrendszeri tünetek súlyossága alapján. Az A, C és D típusokban jelentkeznek idegrendszeri tünetek. Állatoknál a szfingomielináz hiány sziámi, balinéz és egyéb macskákban, illetve uszkár kutyákban került leírásra, ami hasonlít a humán Niemann-Pick A-típushoz. A membránnal körülvevett intermedier anyagcseretermékek az idegsejtekben, gliasejtekben és pericitákban felhalmozódva duzzadást

és vakuolizációt okoznak. Habos megjelenésű Niemann-Pick sejtek észlelhetők ilyenkor. Tünetként ataxiát, inkoordinációt, hypermetriát, demenciát észleltek. Embereknél a Niemann-Pick A-típusa jár súlyosabb tünetekkel, míg a B-típus a nem-neurológiai variáns, ami ugyan hasonlít az A-típushoz, de a központi idegrendszerben nem okoz problémát (14).

2.2.4. Globoidsejtes leukodystrophia

A globoidsejtes leukodystrophia, más néven Krabbe-betegség a makrofág illetve mikroglia tárolási anyaggal telített morfológiai képeről kapta az elnevezést. A béta-galaktocerebrozidáz hiánya miatt galaktozilszfingozin halmozódik fel, ami erősen toxikus az oligodendrocitákra és a Schwann-sejtekre, emiatt szimmetrikusan megjelenő myelinhüvely degeneráció figyelhető meg. A betegséget cairn terrierben, beagleben, west highland white terrierben, basset houndban, uszkárban, törpescicben, ír szetterben és európai rövidszőrű macskákban írták le. A tünetek 6 hetes és 4 éves kor között jelennek meg, ugyanakkor egy 14 éves pomerániai törpescicben is leírták a betegséget (16). A klinikai tünetek már általában a születés után pár héttel, hónappal jelentkeznek legfőképp gyengeség, kisagyi ataxia, ascendáló paralízis, para- és tetraplégia, izomelfajulás, izomatrófia, személyiségváltozások formájában.

2.2.5. Mucopolysaccharidosis

A mucopolysaccharidosis (MPS) is több típusba sorolható (I., II., III. A és B, VI., VII.-típus). A humán gyógyászatban már 11 különböző enzimhiány miatt kialakuló betegséget írtak le, amik közül mindegyik autoszomális recesszíven öröklődő, kivéve az MPS II., mert az X kromoszómához kötött recesszív mutáció (9). Ilyenkor a glikozaminoglikánok vagy mukopoliszacharidok katabolizmusában van probléma, emiatt az anyagcseretermékek felhalmozódnak az agyban és a kötőszövetekben. Az embereknél előforduló tünetek sokfélék, szellemi fogyatékoság, a csontok és ízületek növekedésének visszamaradása, máj-, és lépmeagnagyobbodás. A vizeletben nagy mennyiségű anyagcseretermék mutatható ki (3). Állatokban többféle típust kimutattak már. Az MPS I.: rövidszőrű macskákban és plott kopóban az alfa-L-iduronidáz hiánya okozza a betegséget. A macskákban a pofa elváltozásával, szaruhártya homállyal, szívzörejjel, hátsó testfélen tapasztalt járászavarral jár (7). Az MPS II.: az iduronát-szulfatáz hiánya a labrador retrieverekben ismert. Az MPS III. A: szálkásszőrű tacsókban és New Zealand Huntaway kutyákban a heparán-N-szulfatáz hiánya miatt alakul ki. Az MPS III. B: az alfa-N-glükózaminidáz hiánya Schipperke kutyákban került leírásra. Az MPS VI.: sziámi macskákban, törpe schnauzer, és törpe pinscher kutyákban az

aril-szulfatáz B enzimhiányaként ismert. Az MPS VII.: rövidszőrű macskákban és egy labrador-németjuhász keverék kutyában leírt béta-glükuronidáz hiány. A tünetek a betegségcsoporton belül hasonlóak, progresszív görcskészség és motoros funkció csökkenés. MPS I. és MPS VII.-ben szenvedő kutyáknál gyakrabban előfordulhat portoszisztémás sőnt, ami miatt metabolikus anyagcserezavarok is lehetnek. MPS VII. kutyáknál, illetve az MPS VI. macskák esetében okozhat olyan mértékű mellkas deformitást, ami légzési zavarokkal jár. Epifizeális diszplázia miatt a csigolyák összenövése tapasztalható macska MPS I., VI. esetében, illetve MPS VII.-el diagnosztizált macskákban és kutyákban. Szívbillentyű, főképp a mitrális billentyű megvastagodása is előfordul, habár nem minden MPS VII.-ben szenvedő kutyánál hallható szívzörej (9). Érdekes módon az MPS I.-ben szenvedő macskáknál nagy eséllyel alakul ki intracraniális meningioma (3).

2.2.6. Glycogenesis

A glycogenesis, a glikogén tárolási betegség esetében a glikogén metabolizmusában van hiányosság. Kutyákban és macskákban ritkán előforduló betegség, ami során glikogén halmozódik fel főképp a májban, izmokban és az idegrendszerben. Az I.a típus, a Gierke betegség, toy fajtákban, különösen máltai selyemkutyákban található, amit a glükóz-6-foszfátáz hiánya okoz. A II. típust, a Pompe-kórt a savas alfa-glikozidáz enzim hiánya okozza, ami Lapland kutyákban ismert. Általában már 6 hónapos korban megjelennek az első tünetek, és körülbelül 2 éves korban halállal jár. Progresszív izomgyengeség, gyakori hányás, regurgitáció, megaesophagus, szívelégtelenség jellemző. A III. típus, a Cori-kórként is ismert betegség az amil-1,6-glikozidáz hiánya, amely németjuhász és akita kutyákban már 2 hetes kortól gyengeséget és májmegnagyobbodás miatt hasi feszülést okoz. A IV. típus, az Andersen-kór esetében az 1,4-alfa-glikozidáz enzim hiánya norvég erdei macskákban okoz megbetegedést. Már 5 hónapos korban megjelenhetnek az első tünetek, láz, generalizált izomremegés és izomelhalás, nyúlgrás (bunny hopping), gyengeség és szív hypertrofia alakjában. A VII. típus angol springer spániel kutyákban a foszfokináz enzim hiánya miatt anémia és izombántalom ismert, idegrendszeri tünetek általában nem jelentkeznek (2, 3).

2.2.7. Glycoproteinosis

A glycoproteinosis a Lafora betegséget beagleben, basset houndban uszkárban, törpe szálkás szőrű tacsókban és keverék kutyákban az Epm2b gén mutációja okozza, aminek a következménye a szervezetben a Lafora-testek felhalmozódása (8). Ezek morfológiailag kerek,

glikogént és mukopoliszacharidot tartalmazó testek, amik a központi és perifériás idegrendszerben, a szívben, májban és izomban találhatóak. A klinikai tünetek változóak a kisagyi zavarok miatt, és görcsrohamok is jellemzőek sok esetben. Emiatt külön autoszomális recesszíven öröklődő myoclonális epilepsziaként is ismert (2). A korai klinikai tünetek 1-3 éves korban jelentkeznek, amik közül a látászavar vagy vakság volt a leggyakrabban jelentett probléma. Gyakoriak még a generalizált tónusos-klónusos görcsrohamok, pánikrohamok és a demencia is. Ritkábban állkapocs csattogtatás, légykapkodás, más kutyákkal szembeni agresszió, a szobatisztaság elvesztése a tanult viselkedés elfelejtése miatt és a süketség volt jellemző (8). A késői klinikai tünetek a demencia, pánikrohamok, vizelettartási nehézség lehetnek, amik 3 éves kor felett jelentkeznek. A törpe szálkás szőrű tacsót kivéve a betegség prognózisa rossz (2). Jelenleg csak tüneti kezelés létezik ebben a betegségben, generalizált görcsrohamokban szenvedő állatok esetében anti-epileptikumok adása javasolt. Tapasztalatok alapján a levetiracetam különösen hatásos a betegség kezdetén az izomrángások csökkentésében (8). A Lafora betegségben szenvedő emberek esetében hallucinációkról számoltak be, aminek jelenlétét állatok esetében nem tudjuk bizonyítani, de a szorongásoldó szerek, mint például az alprazolam használata kedvező lehet (8).

2.2.8. Fucosidosis

A fucosidosis esetében az alfa-L-fukozidáz enzim hiánya miatt fukóztartalmú glikoproteinek, oligoszacharidok, glikózaminoglikánok halmozódnak fel az idegrendszerben. Elsősorban hím angol springer spánieknél írták le a betegséget, 6 és 12 hónapos kor között kezdődő tünetekkel. Nyugtalanág, félelem, hypermetria, propriocepció zavarok jellemzik. Több agy-, és gerincvelőideg megvastagodásával jár, ami fizikális vizsgálat során némely esetben tapintható (3). Az ulnaris ideg megnagyobbodása diagnosztikai szempontból lényeges lehet (16). A halál általában 3-4 éves korban következik be (3).

2.2.9. Mannosidosis

A mannosidosis rövidszőrű, hosszúszőrű és perzsa macskákban okoz alfa-D-mannozidáz hiánya miatt intralizoszomális oligoszacharid felhalmozódást az agyban, a májban és a vesékben. A tünetek 2 és 15 hónapos kor között jelentkeznek először. Perzsa macskákban a tünetek közvetlen születés után jelennek meg, és a macskák nem élik túl a 6 hónapos kort (13). Jellemzően különös viselkedés, agresszió, demencia, ataxia, inkoordináció, tremor, szaruhártya-elváltozások jelentkeztek (2,3), emellett májmegnagyobbodás, thymus aplasia, íny

hyperplasia, és policisztás vesék is megfigyelhetők (17). A gyermekekben előforduló mannosidosis a macskákhoz képest nem csak idegrendszeri, de csontrendszeri elváltozásokkal, májmegnagyobbodással, és szaruhártya-elváltozással is jár (7).

1. Táblázat
Tárolási betegségek

(forrás: Rodney S. Bagley: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*)

Betegség	Enzimhiány/tárolt anyag	Fajta/megjelenés	Klinikai tünetek
Gangliosidosis GM1 1.típus (Norman Landing)	Béta-galaktozidáz	beagle keverék (3 hó), angol springer spániel, házi macska (2-3 hó), sziámi macska	remegés, inkoordináció, görcsös paraplegia, látászavarok
Gangliosidosis GM1 2. típus (Derry's)	Béta-galaktozidáz	sziámi, korat és házi macska (2-3 hó), portugál vízikutya (5-6 hó)	remegés, inkoordináció, görcsös paraplegia, cerebelláris tünetek
Gangliosidosis GM2 1. típus (Tay-Sach's)	Hexaminidáz A	rövidszőrű német vizsla (6-9 hó), japán spániel	ataxia, inkoordináció, látáskárosodás, demencia
Gangliosidosis GM2 2. típus (Sandhoff's)	Hexaminidáz A & B	házi macska (2 hó)	remegés, inkoordináció, görcsös paraplegia
Gangliosidosis GM2 3. típus (Bernheimer-Seitelberger)	Hexaminidáz A		ataxia, inkoordináció, hypermetria
Glucocerebrozidosis (Gaucher's)	Glükocerebrozidáz	ausztrál selyemszőrű kutya (6-8 hó)	ataxia, inkoordináció, hypermetria
Sphingomyelinosis (Niemann-Pick)	Szfingomielináz	sziámi, balinéz, házi macska (2-4 hó, C-típus), uszkár (2-4 hó)	ataxia, inkoordináció, hypermetria
Globoidsejtes leukodystrophia (Krabbe's)	Béta-galaktocerebrozidáz	cairn terrier, west highland (2-5 hó), beagle, ausztrál pásztorkutya (4 hó), uszkár keverék (2 év), basset hound (1-2 év), pomerániai (1,5 év), házimacska (5-6 hét)	ataxia, inkoordináció, remegés, paraparesis, hypermetria, látási zavarok

1. Táblázat (folyt.)

Betegség	Enzimhiány/tárolt anyag	Fajta/megjelenés	Klinikai tünetek
Metachromatikus leukodystrophia	Arilszulfatáz	házi macska (2 hét)	progresszív motoros funkciózavarok, görcsök, opisthotonus
Mucopolysaccharidosis I (Hurler's)	Alfa-L-iduronidáz	házi macska (10 hó), keverék kutyák, plott hound	progresszív motoros funkciózavarok, görcsök, opisthotonus
Mucopolysaccharidosis II (Maroteaux-Lamy)	Arilszulfatáz B	sziámi, házi macska (4-7 hó), törpe pinscher	progresszív paraparesis
Mucopolysaccharidosis VI	Arilszulfatáz B	macska	
Mucolipidosis II	n-acetilglükózamin-1-foszfotranszferáz	macska	
Glycoproteinosis (Lafora's)	Glycoprotein	beagle, basset hound, uszkár (5 hó-9 év), keverék	depresszió, görcsök
Mannosidosis	Alfa-mannozidáz	házi macska (7 hó), perzsa macska	ataxia, inkoordináció, remegés, agresszió
Glycogenosis II. típus (Pompe's)	Alfa-glikozidáz	lapland kutyák (1,5 év), házi macska	inkoordináció, mozgás intolerancia
Glycogenosis IV. típus	Alfa-glikozidáz	norvég erdei macska	görcsök, hypoglykaemia
Fucosidosis	Alfa-L-fukozidáz	springer spániel kutyák (2 év)	inkoordináció, viselkedészavarok, diszfónia (hangképzési zavar)
Ceroid lipofuscinosis	Ismeretlen	angol szetter (1 év), tacskó (3,5-7 év), angol cocker spániel (1,5 év), chihuahua, perzsa agár (2 év), ausztrál pásztorkutya, uszkár, border collie, ausztrál pásztorkutya, tibeti terrier, dalmata, terrier keverékek, sziámi és házi macska (2-7 év)	viselkedésváltozások, látászavarok, ataxia, inkoordináció, állcsattogtatás, görcsök

2.2.10. Ceroid lipofuscinosis

A ceroid lipofuscinosis (NCL) csoportjába olyan betegségek tartoznak, amikben a közös jellemző, hogy lipopigmentek (ceroid és lipofuscin) halmozódnak fel a test különböző szöveteiben. Embereknél ezt a csoportot Batten-kórnak hívják és legalább 13 gén mutációja okozhatja (6). Kutyákban, ha ezekkel a humán 13 génnel azonos génhiba jelentkezik, akkor NCL kórnek tekintik. Abban az esetben, ha neurológiai tünetek és a szövettani kép NCL-ra jellemzőek, de a betegségért felelős gént még nem azonosították, addig a betegséget „vélt” (putative) neuronális ceroid lipofuscinosisnak ismerik el (6). Morfológiailag mindegyikre jellemző, hogy autofluoreszcens, PAS és szudán-fekete pozitív granulómák halmozódnak fel az idegsejtek citoplazmájában, amik zsírdúsítványokra rezisztensek (4). New Hampshire juhokban végzett biokémiai vizsgálatok mutatták ki, hogy a tárolt anyagok főként fehérjék és nem lipidek. A fő alkotó a mitokondriális ATP-szintáz 'subunit c' fehérjéje volt. További kémiai vizsgálatok csecsemőkben előforduló NCL esetében kimutatták, hogy a fő tárolt anyag a szfingolipid aktivátor fehérje, saposin A és D volt. Emiatt jelenleg 2 fő csoportba sorolják az emberi és állati ceroid lipofuscinosisokat, annak alapján, hogy kémiaiilag a fő tárolt fehérje subunit c vagy saposin A és D (4). A betegség embereken kívül sok emlősben, például kutyában, macskában, szarvasmarhában, lóban, juhban, egérben és majomban fordul elő. Kutyákban több mint 20 fajtatípus és keverék kutyában mutatták ki (6). Katz és mtsai alapján a diagnosztikában ahhoz, hogy egy progresszív idegrendszeri elváltozást mutató kutya esetében ceroid lipofuscinosisra gondoljunk, a következő klinikai tünetek közül négynek kell teljesülnie: látászavarok, viselkedésváltozás (agresszivitás), a tanult viselkedés elfelejtése, tremor, kisagy ataxia, kognitív és motoros funkció csökkenése, alvászavarok, és görcsrohamok (6). Az összes ismert NCL mutáció 1 vagy 2 kutyafajtára specifikus, ezért a genetikai tesztekkel nagy valószínűséggel megállapítható az adott betegség. Kivételt képeznek a tacsók és az ausztrál juhászkutyák, náluk ugyanis 2 különböző mutációt is találtak (6).

Angol szetter – CLN8

Az érintett kutyák tünetmentesen születnek, majd 1-2 éves korukban kezdenek megjelenni az első tünetek. A betegség nagyon gyors lefolyása miatt általában 2 éves korukban elpusztulnak ezek az állatok. A tünetek ezekben az angol szetter kutyákban látási zavarok, kognitív és

motoros funkció romlása és görcsrohamok. A halálhoz általában a betegség végső stádiumában a kezelhetetlen görcsök vezetnek (5).

Border collie – CLN5

A border colliekban a klinikai tünetek idejének megjelenése és azoknak a súlyossága nagyban változik az egyedek között. A tulajdonosok beszámolója alapján azonban a tünetek már 15 hónapos korban jelentkeznek és 28 hónapos kor előtt elpusztulnak ezek az állatok. Izgatottságról, hiperaktivitásról, agresszív viselkedésről és görcsrohamokról számolnak be a tulajdonosok. Ezek mellett elsősorban ataxia, inkontinencia és dysphagia jelentkezik. A retinában felhalmozódó lipopigmentek miatt az esetek nagy részében látászavar tapasztalható (5).

Ausztrál juhászkutya – CLN6

A betegség körülbelül 18 hónapos korban jelenik meg ausztrál juhászkutyákban. Az érintett állatokban viselkedésváltozás jelentkezik, extrém nyugtalanság és idegesség formájában. A motoros funkció romlásának egyértelmű tünetei a hypermetria, ataxia és gyengeség. A kutyák szintén hallucináció és látászavar jeleit mutatják (5).

Amerikai bulldog – Cathepsin D

A neuronális ceroid lipofuscinosis általánosságban 2 éves kor körül jelentkezik, és a betegség lassú lefolyása miatt mintegy 7 éves korig élnek a betegek. A motoros koordináció elvesztése, ataxia, hypermetria és terpeszállás a legnyilvánvalóbb tünet. Látászavarról nem számoltak be annak ellenére, hogy a retina ganglion sejtjeiben felhalmozódott tárolási anyagokat találtak (5).

Tibeti terrier – ATP13A2

Az első tünetek általában 4-6 éves kor között jelentkeznek enyhe idegrendszeri formában. A degeneráció előrehaladásával viselkedészavarok jelentkeznek, mint például agresszió, nyugtalanság és idegesség. Emellett további tünetek lehetnek az ataxia, látászavar, kognitív hanyatlás és görcsrohamok. Szövetteni metszeten nagy mennyiségű autofluoreszcens anyag tárolása látszódik a kéregállományban, a kisagyban és a retinában (5).

Tacskó – Tpp1 és Ppt1

2006-ban Awano és kollégái 2 fiatal tacskóban neuronális ceroid lipofuscinosiszt írtak le. Az érintett állatok 9 hónapos kortól mutattak tüneteket, és a betegség gyors lefolyása miatt 12 hónapos korban elhullottak. Tüneteik közé tartozott a gyakori hányás, mentális tompultság, ataxia, izomrángás, görcsök és a látás elvesztése. A korábban megtanult parancsok elfelejtése is a kognitív romlásra utalt. A betegség végső stádiumához közeledve viselkedészavarok is jelentkeztek, például hiperaktivitás, agresszió és ismétlődő körözés. Awano és a mtsai egy bázispár delécióját azonosították, ami korai stop codont okoztak a Tpp1 génen (5).

Sanders és mtsai 2010-ben írták le egy 9 hónapos neuronális ceroid lipofuscinosisban szenvedő tacskó esetét. Az érintett kutya esetében ataxia, gyengeség, látás-, és viselkedészavarok voltak a tünetek. A retinában és az agy kéregállományában autofluoreszcens anyagok voltak jelen. Az agyszövetben a palmitoil-fehérje tioészteráz 1 aktivitása szignifikánsan alacsony volt. Ennél a fenotípusnál egy inszerciós mutációt mutattak ki, ami a Ppt1 génen okozott korai stop codont (5).

Amerikai staffordshire terrier – Arylsulfatase G (ARSG)

A felnőtt amerikai staffordshire terrier kutyákban jelentkező ataxia háttérében sokáig súlyos kisagyi kérgi abitorófiát feltételeztek, amit később neuronális ceroid lipofuscinosisként diagnosztizáltak. A legnyilvánvalóbb tünet a folyamatosan progrediáló ataxia, ami először 3-5 éves kor körül jelentkezik. Látászavarokat nem jelentettek az érintett állatoknál, és a retinában sem fedeztek fel lipofuscin tárolást. Az agy több területén lipofuscin felhalmozódás figyelhető meg, a kisagyban atrófia és a Purkinje sejtek elhalása látszik. Abitbol és mtsai 2009-ben azonosították az arylsulfatase G mutáció okozta neuronális ceroid lipofuscinosiszt az amerikai staffordshire terrierekben (5). Olby és mtsai 2004-ben 63 érintett felnőtt amerikai staffordshire terrier kutyában jelentkező kisagyi atrófia klinikai és szövettani jellemzőit vizsgálták (11). Ezeknél a kutyáknál a klinikai tünetek első jelentkezése viszonylag nagy különbséggel 18 hónapos és 9 éves kor között jelentkezett, de általánosságban 4-6 éves kor körül kerültek állatorvoshoz. A tünet ataxia volt, ami botladozásban, nyakhajlításban, és lépcsőn járás nehézségeiben jelentkezett. A betegség előrehaladásával a kutyák nem voltak képesek elesés nélkül sétálni, állás közben ferdén tartották a nyakukat, ha megrázták a fejüket, elvesztették egyensúlyukat és eldőltek. A propriocepció minden állatban normális volt, a gerincvelői reflexek szintén normálisak voltak. A rutin vérvizsgálat eredményei nem mutattak releváns

eltérést. A szérum E-vitamin szintjét is vizsgálták 11 kutya esetében, aminek alapján kizárták, hogy E-vitamin hiány lenne az ataxia hátterében, ugyanis az összes vizsgált kutya E-vitamin szintje a normális tartományban, vagy afölött volt. A szövettani vizsgálatok során a kutatócsoport a kisagyban a Purkinje sejtek megfogyatkozását figyelte meg, és azt is észrevették, hogy a maradék Purkinje sejt axonális vége abnormális kinézetű volt (11). Abitbol és mtsai összesen 138 francia és amerikai származású staffordshire terriert vizsgáltak, amiknek mozgásszervi tüneteik voltak. Az ataxia kezdetben az egyensúly elvesztésében, a fordulás közbeni botladozásban, és a lépcsőn fel és lefelé járásban jelentkezett. Az érintett kutyák nagy részében (70%) 3 és 5 éves kor között mutatkoztak az ataxia első tünetei. A 138 diagnosztizált kutya közül 58 esetében az MRI vizsgálatok során szignifikáns kisagyi atrófiát fedeztek fel, amit kórbonctani vizsgálatok során megerősítettek. A legfeltűnőbb szövettani eltérés ezekben a kutyákban is a Purkinje sejtek elhalása volt. A megmaradt Purkinje sejtek citoplazmájában PAS-, Luxol fast blue -, és szudánfekete-pozitívan festődő anyagok látszódtak. Az agy fehérállománya, a nyirokcsomók és a lép szövettanilag normálisak voltak az érintett kutyákban. A többi NCL-ban szenvedő kutyával ellentétben ezeknél az állatoknál nem találtak degeneratív elváltozást, vagy lipofuscinosist a retinában (10).

Az, hogy az ARSG mutáció hogyan járul hozzá a NCL kialakulásához, egy több lépésből álló mechanizmussal magyarázható. Először az ARSG-hiányos idegsejtek le nem bontott anyagokat halmoznak fel a lizoszómáikban. Majd ezen lizoszomális tárolási anyagok felhalmozódása autofágiát idézhet elő, vagy a sejtek közti anyagáramlásban és a kalcium anyagcserében történhet módosulás, ami jellemző másodlagos elváltozás. A tárolt anyagok egyedi összetétele ebben a betegségben még egyelőre nem ismert, emiatt a pontos biokémiai mechanizmus sem tisztázott. A neuronális ceroid lipofuscinosisek genetikailag heterogén csoportot alkotnak, ahol a tárolt anyagot elsősorban a mitokondriális ATP-szintetáz „subunit c” fehérjéje, vagy saposin A és D alkotja. Az aril-szulfatáz G (ARSG) egy nagy 17 szulfatázból álló családba tartozik. Ezek a szulfatázok katabolizálják a szulfát-észterek és szulfatámok hidrolízisét több szubsztrát, mint például a szteroidok, szénhidrátok, glikolipidek és proteoglikánok esetében (10).

2. Táblázat

Neuronalis ceroid lipofuscinosis

(forrás: Dennis O'Brien: *Approach to Lysosomal storage Diseases in the Dog: The Neuronal Ceroid Lipofuscinoses*, ACVIM 2010)

Fajta	Amerikai staffordshire terrier	Amerikai bulldog	Ausztrál juhászkutya	Border collie	Tacskó
Gén	ARSG	Cathepsin D	CLN6	CLN5	TPP1 (CLN2)
Kezdet és progresszió	1,5-9 éves, elnyújtott	0,9-3 év, elnyújtott	18 hónap	15-23 hónap	7-9 hónap
Látás	Normális	Normális	Vak	Vak	Vak
Kognitív			Viselkedészavarok, hyperesthesia, szorongás	Viselkedészavarok, hyperesthesia, szorongás	Tanult viselekdés elvesztése
Agresszió				Igen	Igen
Ataxia	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen
Cerebellaris tünetek	Hypermetria, nystagmus, egyensúlyzavar	Hypermetria	Hypermetria		Hypermetria
Görcs	Nem	Nem	Légykapkopás	Lehetséges	Myoclonus
Egyéb		Paraparesis, tetraparesis	Paresis		

2. Táblázat (folyt.)

Fajta	Tacskó	Angol szetter	Tibeti terrier	Labrador Retriever	Lengyel alföldi juhászkutya (PON)
Gén	PPT1	CLN8	ATP13A2	Ismeretlen	Ismeretlen
Kezdet és progresszió	9 hónap, akut	1-1,5 év	4-8 év, elnyújtott	7 év	0,5-4 év, elnyújtott
Látás	Vak	Vak	Centrális vakság	Normális	Vak
Kognitív	Viselkedészavarok, hyperesthesia, szorongás, zavartság	Mentális tompaság	Viselkedészavarok, hyperesthesia, szorongás		Idegesség, zavartság
Agresszió			Igen		Igen
Ataxia	Igen	Igen	Igen	Igen	Igen
Cerebellaris tünetek				Hypermetria	
Görcs		Igen	Igen	Igen	Nem
Egyéb	Folytonos fejmozdulatok		Ritka LMN tünetek, nystagmus	Tetraparesis	

2.3. Terápia

A kisállatokban jelenleg nincs releváns terápia, ami segítené a betegség gyógykezelésében. Az esetlegesen kialakuló görcsrohamok miatt antiepileptikumok adása javasolt ezeknél az állatoknál.

A humán orvostudományban a betegségek kezelésére alkalmazható terápiák kutatása alapján ismertek olyan módszerek, amik az állatok esetében is javítottak a klinikai tüneteken. Emberekben az irányadó kezelés az enzimpótló terápia (ERT), ami az USA-ban az FDA által jóváhagyott Gaucher-, Fabry-, és Pompe-kór, illetve Mucopolysacharidosis I, II, IV és VI-os

típusában. A terápia során lizoszomális enzimeket intravénásan juttatnak a páciensekbe hetente-kéthetente. A probléma ezzel a kezeléssel az idő és anyagi vonzatok mellett az, hogy a perifériásan bejutott enzimek nem lépnek át a vér-agy gáton, és emiatt a központi idegrendszerben kialakuló elváltozásokat a kezelés nem, vagy alig befolyásolja (15).

Glycocerebrosidosis esetében emberekben a csontvázrendszeri elváltozások okozzák a legnagyobb problémát, amik a korai diagnózis felállítása után enzimpótló terápiával megelőzhetőek, illetve visszafordíthatóak. Az enzimet a páciensek periodikusan kapják intravénásan, különböző dózisokban. Nagyon hatásosnak bizonyuló terápia, de több százezer dollárba kerül évente egy páciens kezelése (14).

Neuronalis ceroid lipofuscinosisban szenvedő törpe tacsók esetében is végeztek enzimpótló terápiát, rekombináns humán TPP1 fehérjét juttattak periodikusan az agy-, és gerincvelői folyadékba (CSF). Ennek hatására drámaian lelassult a kór lefolyása, az idegrendszeri tünetek progressziója, és szignifikánsan megnőtt a várható élettartam (6).

További terápiák, mint például génterápia (GT) és őssejt transzplantáció kerültek az elmúlt években a kutatási területek közé. Hematopoietikus őssejt (HSCT) és csontvelő transzplantáció (BMT) során az egészséges csontvelő az enzimhiányos páciens szervezetében folyamatos enzimpótlást eredményez. Több betegség esetében (MPS, leukodystrophia, alfa-mannosidosis, fucosidosis, Gaucher-kór) ezek a terápiák különböző sikerrel zárultak (15). A hematopoietikus őssejt transzplantáció MPS I kutya modellekben csökkentette a legtöbb szövetben a tárolt anyagokat, és lassította a betegség lefolyását (7). A transzplantáció problémái között a graft vs host disease (GVHD) okoz problémát, illetve a beavatkozást a klinikai tünetek megjelenése előtt kell elvégezni, hogy sikeresen befolyásolja a betegség lefolyását. Ugyan a csontvelő transzplantáció állandó enzimpótlást eredményez, de ez nem garantálja, hogy minden szervben megfelelő lesz az enzim mennyiség, amivel az illető szerv visszanyerné funkcióját (15).

Globoidsejtes leukodystrophiában szenvedő csecsemőknél, még a tünetek megjelenése előtt a köldökzsínórvér transzplantáció javított a myelinképződésen és a fejlődési folyamatokban, a tünetek megjelenése után ennek a kezelésnek nem volt jelentősége. Őssejt transzplantáció még a betegség késői megjelenésében is segített a klinikai tünetek csökkentésében, és a myelinhüvely degeneráció lassításában (14).

Génterápia során a szervezetbe adenovírus-asszociált (AAV), vagy lentivírus (LV) technológiával lehet a legsikeresebben a megfelelő géneket bejuttatni. Mindamellet a vírusvektorok nem lépik át a vér-agy gátat, ezért intraventricularis, intraparenchymalis és intrathecalis injekciókkal lehet elérni az idegrendszerben a potenciális vektorszintet (15). A génterápia előnye, hogy nem szükséges a szervezet összes sejtjeire hatnia, elegendő egy akkora sejtpopulációra hatnia, ami megfelelő mennyiségű hatékony enzimet tud termelni (17).

A szubsztrát redukciós terápia (SRT) lényege, hogy az előállítás és a lebontás között az egyensúlyt visszaállítsa. Ez a terápia jelenleg kiemelt kutatási téma, és már több betegség (Gaucher-, Fabry-, Tay-Sachs-, Niemann-Pick C kór) esetében preklinikailag és klinikailag is sikeresnek bizonyul (15).

3. Anyag és módszer

A vizsgált állatok az Állatorvostudományi Egyetem Belgyógyászati Tanszékének betegeiből és kollégák beteganyagából származnak. A tanulmányba való beválogatás minden esetben a tulajdonos hozzájárulásával történt. Minden, a vizsgálatba vont kutyánál laboratóriumi genetikai vizsgálat igazolta, hogy homozigóta formában hordozzák az NCL allélt. A tesztet alvadásban gátolt vérmintából végezték három különböző laboratóriumban. A 8 kutyából 2 már a kutatásom előtt elpusztult, ezért ezeknél az állatoknál nem volt lehetséges a fizikális és neurológiai vizsgálat. A többi kutya esetében teljes klinikai és neurológiai vizsgálatot végeztünk, ebből 2 kutyánál az egyetem laboratóriumában vérvizsgálat is készült. A hematológiai paramétereket Advia 2120i (Siemens) automatával, a biokémiai paramétereket Olympus AU400 automatával mérték. Az MRI vizsgálat a Vetscan Kisállat Diagnosztika Központ 1,5 T Signa Explorer (General Electric Inc) gépén készült. Minden állat esetében a tulajdonosok kérdőívet töltöttek ki a betegségre vonatkozóan. Az alábbi kérdések szerepeltek a kérdőívben:

1. Születési idő
2. Honnan származik a kutya?
3. Ismertek-e az alomtársai?
 - Ha igen, az alomtársak között előfordult-e hasonló betegség?
4. Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?
5. Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?
6. Mik voltak azok, hogyan írná le őket?
7. Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?
8. Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?
9. Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?
10. Történt vérvizsgálat?
11. Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyen)?
12. Reagált a kezelésre?
13. Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek (pl.: porcvédő készítmény, Milgamma, fájdalomcsillapító készítmény)?

Az állat jelenlegi állapotára vonatkozó kérdések:

14. Képes felállni?

15. Ha megrázza magát állva tud maradni?
16. Lépcsőn fel tud menni?
17. Az evés jelent az állat számára problémát?
18. Remegés jelentkezik nála?
19. Agressziót tapasztaltak?

Azoknak a tulajdonosok, akiknek már nem élt a kutyájuk nem töltötték ki az állat jelenlegi állapotára vonatkozó kérdéseket. Esetükben az első 13 általános kérdéseken felül az alábbi kérdéseket tettük fel:

14. Hány éves korában pusztult el a kutya?
15. Természetes módon pusztult el?
16. Ha eutanáziát választottak akkor azt mikor és miért?

4. Eredmények

A tulajdonosok által kitöltött kérdőívek itt találhatóak, amiknek összefoglalása a 3. táblázatban látható. Az 1., 2., 3., 5., 6., 8. kutyáról készült videók a mellékletben találhatóak.

1. Kutyá:

1. *Születési idő:* kb. 2013
2. *Honnan származik a kutya?* Noé Állatotthonból
3. *Ismertek-e az alomtársai?* nem
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* térdszalagszakadás, fémimplantátum a bal hátsó lábában
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* kb. 5 évesen
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* először szürkületben nekiment oszlopnak például, megbillent, eldőlt, elesett, nehezebben állt fel, megszédült
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* felállás, járás
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* régebben nem, most igen
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* nem
10. *Történt vérvizsgálat?* igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyen)?* Milgamma, Korovet, Etovet, gyógytorna (eddig 2x)
12. *Reagált a kezelésre?* talán
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* nem meghatározható
14. *Képes felállni?* igen
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* megbillen
16. *Lépcsőn fel tud menni?* igen
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* nem
18. *Remegés jelentkezik nála?* nem
19. *Agressziót tapasztaltak?* nem

2. Kutya:

1. *Születési idő:* 2015.07.02.
2. *Honnan származik a kutya?* Mágocs
3. *Ismertek-e az alomtársai?* -
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* nem
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* 3,5 éves korában, de visszagondolva már kölyökként is esetlenebb volt, előfordult például, hogy két lábra ágaskodott a kapunál, és elesett
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* bizonytalan járás, mintha fejnehéz lenne, vagy szédülne, balra húzott a feje
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* járás, futás
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* teljes mértékben
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* frontok, tüzelés, emberek társasága, utcai kutyák megjelenése
10. *Történt vérvizsgálat?* igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyet)?* előtte kapta
12. *Reagált a kezelésre?* nem
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* Szedett Neuromultivit tablettát, Millgammát. Ezekről nem javult az állapota. Jelenleg (kb. másfél éve) Etovet és Korovet cseppeket kap reggel és este 5-6 cseppet/ alkalom. Javulást nem látok, inkább megelőzés céljából kapja, mivel úgy informáltak, hogy kialakulhat az ataxiás kutyáknál epilepszia.
14. *Képes felállni?* igen
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* rosszabb napokon elborul
16. *Lépcsőn fel tud menni?* 1-2 lépcsőn, a magasabbat lezárták
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* igen, segíteni szokták (táltartóval, lábak közé veszik és most már a fejét is irányítják)
18. *Remegés jelentkezik nála?* igen
19. *Agressziót tapasztaltak?* nem

3. Kutya:

1. *Születési idő:* 2014
2. *Honnan származik a kutya?* örökbefogadott
3. *Ismertek-e az alomtársai?* nem
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* még kiskorában combcsonttörés
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* kétéves
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* játék közben, izgatott állapotban jelentkezett a betegsége, hátsó lábak kiugrásával
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* játék, kutyákkal birkózás, később futás közben
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* nem
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* nem
10. *Történt vérvizsgálat?* igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyet)?* nem
12. *Reagált a kezelésre?* -
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* Milgammát szed, de nem segít
14. *Képes felállni?* igen
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* nem
16. *Lépcsőn fel tud menni?* nem
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* igen
18. *Remegés jelentkezik nála?* hátsó-első láb
19. *Agressziót tapasztaltak?* nem

4. Kutya:

1. *Születési idő:* 2010
2. *Honnan származik a kutya?* örökbefogadott, 4 évesen
3. *Ismertek-e az alomtársai?* nem
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* négyévesen amputálták a jobb hátsó lábát
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* 5 és fél
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* A kutya egyik napról a másikra nem tudott lábra állni, egyedül nem tudott menni. A fejét balra billentette, furán üres lett a tekintete. Azt hittük agyvérzést kapott.
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* állás, járás
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* nem
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* nem
10. *Történt vérvizsgálat?* igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyet)?* Milgamma, béres csepp
12. *Reagált a kezelésre?* egy ideig nem romlott az állapota
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* Milgamma
14. *Hány éves korában pusztult el a kutya?* 8
15. *Természetes módon pusztult el?* nem
16. *Ha eutanáziát választottak akkor azt mikor és miért?* 2018 október, sajnos már nem tudott egyedül sem enni, sem mozogni, 2 évig ölben vittem ki naponta háromszor, hogy elvégezze a dolgát, nehéz szívvel, de úgy döntött a család, hogy már neki csak szenvedés így az élet.

5. Kutya:

1. *Születési idő:* kb. 2012.02.20.
2. *Honnan származik a kutya?* érdi tenyésztő
3. *Ismertek-e az alomtársai?* igen (1)
 - *Ha igen, az alomtársak között előfordult-e hasonló betegség?* nem
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* szívférges volt, 1,5 éves kezelés után kigyógyult
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* 6-7 éves korban
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* járásban nyusziszerű ugrás, hátsó lábak elrugaszkodása a talajtól. Jobb ill. bal iránytartás járáskor, futáskor
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* járás, futás, evésnél, ivásnál fej billengetése
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* igen, hamarabb eldőlt
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* igen, amikor gazdáját vagy ismerős családtagot meglátott, szóltak hozzá
10. *Történt vérvizsgálat?* igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyet)?* gyógyszer, halolaj, ginko, akupunktúra, jelenleg lazacolaj 100%
12. *Reagált a kezelésre?* enyhén javult egy rövid ideig
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* látványosan nem, igaz romlás sem volt tapasztalható, jókedv és étvágy továbbra is van, figyelme szintén rendben
14. *Képes felállni?* igen
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* általában elesik, eldől, vagy ülő helyzetben tartja magát
16. *Lépcsőn fel tud menni?* egyedül nem
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* nem, maga az evéstől, hanem a lefelé hajlás miatt billen, eldől, kitámasztva kell tartania magát
18. *Remegés jelentkezik nála?* igen
19. *Agressziót tapasztaltak?* nem

6. Kutya:

1. *Születési idő:* 2012.09.23
2. *Honnan származik a kutya?* Nyíregyháza
3. *Ismertek-e az alomtársai?* Nem
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* Nem
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* 2017 (5 év)
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* Néha elesett
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* Játék közben
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* Igen
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* Nem
10. *Történt vérvizsgálat?* Igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyet)?* Nem
12. *Reagált a kezelésre?* -
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* Nem kapott semmit
14. *Képes felállni?* Igen
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* Nem, ritkán
16. *Lépcsőn fel tud menni?* Van egy lépcsőfok, és nehezen
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* Nem
18. *Remegés jelentkezik nála?* Nem
19. *Agressziót tapasztaltak?* Nem

7. Kutya:

1. *Születési idő:* 2012.01.01.
2. *Honnan származik a kutya?* örökbefogadott
3. *Ismertek-e az alomtársai?* nem ismertek
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* nem
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* kb. 3 éves kora körül
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* A tünetei apró fejrángással jelentkeztek, mintha valami idegrendszeri probléma lenne.
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* Az első időszakban csak az apró fejrángások voltak tapasztalhatóak. A végtag dobálás és a koordinálatlan mozgás csak kb. egy évvel később jelentkezett nála.
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* Nem bár az is igaz, ha hazaértem annyira el tudott menni az agya, hogy már kevésbé koncentrált az összeszedett mozgásra.
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* Nem befolyásolta semmi, ha menni akart, ment.
10. *Történt vérvizsgálat?* 2015-ben volt a vérvizsgálat, ami kimondta, hogy nem csak hordozza, hanem 100% ban örökíti is az ataxiát.
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyen)?* Kezelést nem kapott mivel tudunkkal nem létezett ilyen, kapta a szokásos Milgammát.
12. *Reagált a kezelésre?* nem
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* Bár a Milgammát kapta, nem igazán láttunk változást a mozgásában.
14. *Hány éves korában pusztult el a kutya?* 7 évesen
15. *Természetes módon pusztult el?* nem
16. *Ha eutanáziát választottak akkor azt mikor és miért?* 2019. április 13. Sajnos addigra már olyan állapotban volt, hogy nem maradt már más lehetőségünk.

8. Kutya:

1. *Születési idő:* kb. 2011
2. *Honnan származik a kutya?* Vidékről hoztam el.
3. *Ismertek-e az alomtársai?* Az alomtársait nem ismertem.
4. *Az Ön kutyájának volt másmilyen betegsége?* Nem tudok más betegségről.
5. *Milyen idős korban jelentkeztek először a tünetek?* Mindig is szédült, és picit instabilan mozgott, 2019 óta lettek látható romlások, végül 2020 januárjától folyamatosan.
6. *Mik voltak azok, hogyan írná le őket?* Esések, szédülés, ízületi fájdalom – láthatóan oldalirányba ül le sokszor, kevesebb mozgást bír.
7. *Milyen esetben jelentkeztek a tünetek (pl.: járás, futás, egyéb)?* Futás, játék, gyors hirtelen mozgás, állkapocs erőteljes igénybevétele.
8. *Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek?* Néha igen
9. *Köthető volt-e valamilyen körülményhez (napszak, tüzelés, egyéb)?* Ugrás, gyors futás, hirtelen mozdulatok.
10. *Történt vérvizsgálat?* Igen
11. *Diagnózis után kapott bármilyen kezelést (milyen)?* Természetesen, gyógyszeres kezelés, homeopátia, biorezonancia, fizioterápia, masszázs és továbbra sem adjuk fel.
12. *Reagált a kezelésre?* A biorezonanciára reagál a legjobban, beindul tőle az anyagcseréje, mozgékonyabb lesz, nő az érdeklődése.
13. *Valamilyen gyógyszerre javultak a tünetek?* A gyógyszerekre rosszul reagál, tompa és aluszékony tőlük.
14. *Képes felállni?* Képes felállni, de nagyon instabil a mozgása.
15. *Ha megrázza magát állva tud maradni?* Nem minden esetben.
16. *Lépcsőn fel tud menni?* Igen, néha egyedül is, gyakrabban fordul elő, hogy inkább segítséggel.
17. *Az evés jelent az állat számára problémát?* Az evés a legnagyobb öröme
18. *Remegés jelentkezik nála?* Nem, de fáj a dereka, néha a hátsó lába remeg picit vagy amikor fél az állatorvosi rendelőben.
19. *Agressziót tapasztaltak?* Idegenek esetében előfordul vagy amikor fél, alapvetően házörző. Amióta romlott az állapota agresszívabb lett, mint volt.

3. Táblázat
Vizsgált kutyák tünete

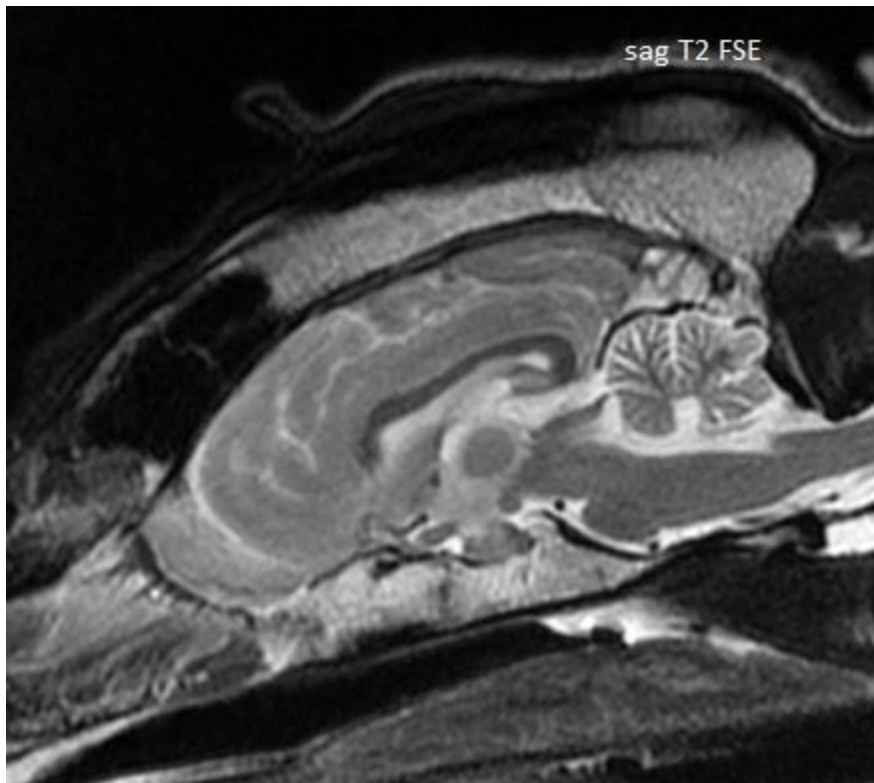
	Születési idő	Első tünetek megjelenésének ideje	Első tünetek	Milyen esetben jelentkeztek	Izgatottságra fokozódtak-e a tünetek
1.kutya	kb. 2013	kb. 5 évesen (2018)	szürkületben látászavarok, egyensúlyzavarok, elesés	felállás, járás	régebben nem, most igen
2.kutya	2015.07.02.	3,5 éves, de kölyökként is	bizonytalan járás, szédülés, fej oldalra tartása	járas, futás	teljes mértékben
3.kutya	2014	2 éves	játék közben, izgatott állapotban hátsó végtagok összerendezetlen mozgása	játék, kutyákkal birkózás, futás	nem
4.kutya	2010 (eut.: 2018)	5,5 év	hirtelen jelentkező „lefagyás”, fej oldalra tartása	állás, járás	nem
5.kutya	kb. 2012.02.20	6-7 éves	nyusziugrás, oldalra tartás járáskor, futáskor	járas, futás, evésnél, ivásnál fej billengetése	igen, hamarabb eldőlt
6.kutya	2012.09.23	5 éves	néha elesett	játék közben	igen
7.kutya	2012.01.01 (eut.: 2019)	kb. 3 évesen	apró fejrángások, végtag dobálás később		nem, gazdát látva fokozódtak
8.kutya	kb. 2011	mindig is szédült, 2019-től romlás, járászavar	esések, szédülés, kevesebb mozgást bírt	futás, játék, gyors hirtelen mozgás, állkapocs erőteljes igénybevétele	néha igen

Az általános fizikális vizsgálat során egyik állatnál sem találtunk kóros elváltozást. Karmok normálisan kopottak, lábvégeken sérülés, horzsolás nem jellemző, egy-két esés következtében kialakult felületes sérüléstől eltekintve. A neurológiai értékelés során jellemzően a következőket találtuk: A tudat és a viselkedés normális volt. Az agyidegek területén működési kiesés nem volt tapasztalható. A szag-, látási- és hangingerekre adekvát módon reagáltak. A fenyegetési reflex, a pupillareflex, palpebrális reflex kiváltható volt, nystagmus egyik állatnál sem volt megfigyelhető. A bőr érzékenysége a pofa tájékon, külső hallójáratban, orrnyálkahártyán vizsgálva normális, a pofa szimmetrikus volt, nyelni minden állat tudott. A gerincvelői reflexeket vizsgálva jellemzően normoreflexia volt tapasztalható. A propriocepció nehezen elbírálható, ugyanis az előrehaladottabb állapotban lévő állatoknak nehéz megtartaniuk az egyensúlyt háromlábbon, emiatt elhúzódnak látszólag ez a reflex, ugyanakkor a propriocepció jól működik. A 3. kutya esetében a vizsgálat során izgatottságot (excitációt) figyeltünk meg, ami egészen agresszióig fajult. Ferde fejtartást az összes kutyánál valamilyen mértékben megfigyeltünk. Járásnál változó mértékű dysmetria, négyvégtag és törzsi ataxia, időnként egyensúly elvesztése, oldalra borulás volt tapasztalható, különösen irányváltáskor, vagy amikor valami elvonta a figyelmüket, oldalra figyeltek, vagy fordultak. A lépcsőn járni egyáltalán nem, vagy csak segítséggel tudtak. Állás jellemzően széles alátámasztással történt. A mozgás indítása nehézkes akár poszturális reakció, akár akaratlagos mozgás iniciálása esetén. Fejrázásokor jellemzően elvesztették egyensúlyukat, elestek. Felállni többnyire segítséggel tudtak. Intenciós tremor egyik kutyánál sem látszott, ugyanakkor a mozgásindítás néha járt finom túlkompenzációból eredő tremorszerű jelenséggel.

Azoknál az állatoknál, amelyeknél történt vérvizsgálat, a rutin hematológia és az alap biokémiai paraméterek nem mutattak szignifikáns elváltozást.

A 8. kutyáról készült MRI vizsgálat, melynek eredménye: „A laterális agykamrák enyhén, a negyedik agykamra közepes mértékben kitágult. A kisagy arborizációja normális, a kisagyi fissurák kifejezetten megszélesbedtek, elmélyültek.

Vélemény: Súlyos cerebellaris atrophia/abiotrophia. Enyhe laterális, közepesen súlyos negyedik agykamra ventriculomegalia. Genetikai háttérű neurodegeneratív megbetegedés – cerebellar cortical abiotrophy, CCA – igen valószínű.”



1.ábra: 8.kutya sagittális T2-súlyozott agyi MRI felvétel

5. Megbeszélés

Tanulmányunk 8 kutya adatait dolgozza fel, amely önmagában kevés messzemenő statisztikai következtetések levonásához, azonban irodalmi adatokkal összevetve a betegség klinikai képét jól reprezentálja. Vizsgálatunkban az érintett kutyák életkora 2 és 8 év között volt a tulajdonosok által először észrevett tünetek jelentkezésekor. Abitbol és mtsai által vizsgált staffordshire terriereknél a klinikai tünetek 3 és 5 éves kor között jelentkeztek először, más források (11) alapján 18 hónapos kortól 9 éves korig változhat az első tünetek megjelenése. Esetünkben a vizsgált állatok alapján az első tünetek a neuronális ceroid lipofuscinosisban átlagosan 4,5 éves korban jelentkeznek.

A szakirodalmi adatok alapján a kóros anyagcsere folyamatok NCL esetében nem érintik a belső szerveket, amit alátámasztanak az általunk vizsgált állatok vérvizsgálati eredményei is.

A tulajdonosok által említett tünetek eltérőek. Azoknál a kutyáknál, ahol fiatalabb korra datálták az első tünetek megjelenését, ott feltehető, hogy a tulajdonosok hamarabb észrevették az enyhébb fejrángásokat és mozgásinkoordinációt. Az állatok többségénél (5 kutya) a tünetek elsődlegesen járás közben jelentkeztek ferde fejtartással és játék közben a hátsó végtagok összerendezetlen mozgásával. Egy kutya (4. kutya) esetében 5 és fél éves korban egyik napról a másikra hirtelen jelentkező „lefagyást”, ferde fejtartást, üres tekintetet tapasztaltak. Ezek a drasztikus tünetek ugyan javultak, de pár év múlva az állat eutanáziája mellett döntöttek. Több tulajdonos így retrospektíven végig gondolva ismerte el, hogy a kutyája mindig is szédült, instabilan mozgott, de nem feltételezték, hogy ez bármilyen idegrendszeri probléma miatt lenne. Érdekes módon egy 5 éves kutya (1. kutya) esetében szürkületben jelentkező látásproblémákról számoltak be, ilyenkor nekiment oszlopoknak, megbillent, eldőlt. Ennél az állatnál még nem történt alapos szemészeti kivizsgálás, ugyanakkor a szakirodalom alapján a staffordshire terriereknél előforduló ceroid lipofuscinosis esetében még nem írtak le a retinában lipofuscin felhalmozódást.

Mindegyik állat esetében állás, járás, futás és játék közben jelentettek tüneteket, nyugalmi állapotban nem vettek észre remegést, vagy egyéb rendellenességet. Az esetek nagyobb részénél a tulajdonosok szerint izgatottságra fokozódtak a tünetek, ilyen volt például a tulajdonosok, más emberek vagy más kutyák megjelenése. Egyéb különleges körülményhez nem lehetett kötni az állatok tüneteinek megjelenését.

Viselkedésbeli változást egyik állatnál sem észleltek, agressziót csak az egyik kutya esetében jeleztek a tulajdonosok (8. kutya). A betegség diagnosztizálása előtt is „házörző” kutyának tartották, de az utóbbi időben az állapot romlása óta az agressziója is fokozódott. A 3. kutyánál a tulajdonosok ugyan nem észleltek agressziót, de a fizikális vizsgálat során az állat kifejezetten agresszív volt.

A betegségben szenvedő kutyákban jellemzően kisagyi eredetű járászavar tapasztalható. Megtartott erő mellett mind a négy végtagra kiterjedő, akár elesésig fokozódó bizonytalan járás, késleltetett lépésindítás, dysmetria, túlkompenzált mozdulatok. A fej mozgásakor sem tudják megfelelően bemérni a távolságot, ezért például előfordul, hogy etetéskor odaverik az orrukat a tál aljához. A vestibuláris területek érintettsége esetén létrejövő egyensúlyzavarra jellemző a fej oldalra döntése, nystagmus, széles alapú állás, vagy egyik oldalra dőlés, akár forgás a test tengelye körül. Klinikailag talán a leggyakoribb a gerincvelőt érintő elváltozásokra visszavezethető járászavar. A lézió helyétől függően a hátsó, vagy mind a négy lábon tapasztalható propiocepció csökkenés, gyengeség, lábvég visszafordulása lépésnél, lekopott karmok, hátsó testfél bizonytalanság, végtagizomzat sorvadása.

Ha a tünetek kisagyi ataxiára utalnak egy fiatal-középkorú felnőtt staffordshire, vagy staffordshire keverék kutyánál, gondolni kell a betegségre. A képalkotó eljárások közül elsősorban az MRI vizsgálat lehet informatív, ahol cerebelláris atrófia jelei, kisagyi fissurák megszélesbedése, mélyülése látható.

A diagnózis után a legtöbb kutya rendszeresen valamilyen vitamintartalmú, illetve idegrendszeret segítő készítményt szed. A tulajdonosok beszámolója alapján ezek nem változtatnak jelentősen a betegség lefolyásán, bár 1-2 állatnál úgy gondolták, hogy egy kicsit lassította a progressziót. Érdelemleges gyógykezelés nélkül ez tűnik az egyetlen megoldásnak a számukra. Három kutya (3., 5., 8. kutya) esetében a tulajdonosok egyéb kiegészítő gyógykezelést is megpróbáltak. A 3. kutya esetében a diagnózis után akupunktúrás kezelést próbáltak ki, ami elmondásuk alapján egy ideig javított a tüneteken. Az 5. kutya meglehetősen előrehaladott állapotú, a tulajdonosok ennek ellenére egy speciális hám segítségével rendszeresen hordják úszni. Véleményük szerint az úzás terápiák után rövid időre javulnak a kutya tünetei. A 8. kutya tulajdonosai kifejezetten elszántak, emiatt többféle terápiát is kipróbáltak. Elmondásuk szerint a biorezonanciás kezeléseket segítenek a legtöbbet az állatukon. Az említett terápiák hatékonysága ugyan nincsen tudományos alapokon bizonyítva és valószínűleg csak a tulajdonosok megnyugtatóra szolgálnak, a kipróbálásukkal nem ártanak

az állatnak. A ténylegesen hatásos terápiák (enzimpótló terápia, őssejt transzplantáció, génterápia, szubsztrát redukciós terápia) az orvostudományban is csak főként az utóbbi évtizedben kutatott lehetőségek. Az érintett emberek esetében ezen terápiák hatékonyságának a korai diagnózis az alapja, ugyanis többségük csak akkor hatásos, ha még a visszafordíthatatlan rendellenesség megjelenése előtt alkalmazzák. Emellett a terápiák anyagi vonzata az emberek kezelésében is nagy szerepet játszik, ami miatt az állatorvostudományban valószínűleg még hosszú ideig nem fognak teret nyerni.

Mivel a betegség örökletes, és nincs rá hatékony gyógymód sem, a tudatos tenyésztés, szigorú genetikai szelekció és a megfelelő következetes jogi háttér adhatna lehetőséget a betegséget hordozó allél ritkítására. A genetikai teszt, amely lehetővé teszi a pontos diagnózist és a hordozók kiszűrését is, erre megfelelő eszközt jelent. Történtek már lépések a szelekció érdekében. A Magyarországi Amerikai Staffordshire Terrier Egyesület (MASTAFF) előírja a genetikai vizsgálatot és tenyésztési programjában 2015. január 1.-től tenyésztésbe vételre csak cerebelláris ataxiára mentes/clear és a hordozó/carrier vehető, viszont a kölykök terheltsége miatt hordozó-hordozóval nem tenyészthető (19).

Mára Európában és Amerikában is sok az érintett egyed, és sikerült a mutáció megjelenését visszavezetni egy 1950-es években élt kutyához (11). Pontos adatok hiányában a betegség előfordulását, különösképpen pedig a hordozók arányát nehéz megbecsülni, de a klinikai tapasztalat alapján sejthető, hogy ez az egyik leggyakoribb ismert, és genetikai teszttel diagnosztizálható tárolási betegség kutyákban. 1990 és 1998 között Amerikában a fajta regisztrált egyedei között a betegség prevalenciáját 1:400-ra becsülték (11). Fontos megjegyezni, hogy mivel genetikai teszt csak az utóbbi néhány évben érhető el, ezeket a betegeket elsősorban tüneteik alapján diagnosztizálták. Mára genetikai teszt is elérhető, azonban adatvédelmi megfontolások miatt egyes laborok sajnálatos módon elzárkóznak az adatszolgáltatás elől.

Konklúzió:

1. A neuronali ceroid lipofuscinosis olyan lassan progrediáló betegség, amely az érintett állat számára súlyos következményekkel jár, és jellemzően csökkenti az életkilátásait, mivel sok esetben a járászavar olyan mértéket ölt, hogy emiatt euthanasiára kerül sor.
2. A betegségre nincs hatékony gyógymód.
3. A tünetek késői megjelenése miatt előfordul, hogy mire kiderül a betegség, addigra már utódaikra is örökítették a hibás allélt.
4. A betegség megfékezésére a következetes genetikai szelekció lenne alkalmas. Ehhez ki kellene zárni a tenyésztésből a hordozó egyedeket is. Meg kellene hozni az ehhez szükséges adminisztratív lépéseket (kötelező szűrés, szabály alkotás, ellenőrzés, referencia laboratórium, laboratóriumi adatszolgáltatás stb.).
5. Tájékoztatni kell az ebtartó nagyközönséget a betegségről, hogy a kutya megvásárlása előtt tájékozódjanak a mentességéről.
6. Kívánatos lenne a menhelyi, vagy más ismeretlen háttérű kutyákat szűrni, ennek hiányában pedig ivartalanítani.

6. Összefoglalás

A tárolási betegségek embereket és egyes állatfajokat, köztük házi kedvenceinket is érintő örökletes, neurodegeneratív kórképek. Az ide tartozó betegségek általában fiatal, fajtatiszta állatokban különböző idegrendszeri tünetekkel jelennek meg, és többnyire még fiatal korban az állat elhullásával járnak. Bizonyos kórformákban azonban csupán idősebb korban nyilvánulnak meg az első jelek.

Tanulmányunk során a neuronális ceroid lipofuscinosis klinikai megjelenését vizsgáltuk staffordshire terrierekben.

Az első tünetek 2 és 8 év között jelentek meg az általunk vizsgált állatok között. Általában állás, járás, futás közben jelentkező ferde fejtartás, inkoordinált mozgás voltak a kezdeti tünetek, amelyek izgatottságra fokozódtak, majd később változó mértékű dysmetria, törzsi ataxia, egyensúly elvesztése, oldalra borulás lett jellemző.

A tulajdonosok által végzett szupportív és kiegészítő terápiák nem eredményeznek tartós javulást, legfeljebb a betegség lefolyását lassítják. A humán gyógyászatban ismert és kutatott terápiák a magas költségeik miatt feltehetően nem fognak bekerülni az állatorvoslás területére. Jelenleg az egyetlen megoldás a betegség előfordulásának csökkentésére a szigorúbb fajtatenyésztés során a gén kisselektálása lenne.

7. Summary

Storage diseases are inherited neurodegenerative diseases which affect humans and several animal species including our pets. These diseases emerge in most cases with different neural signs in young pure breed animals and often result in their premature death. Some forms of storage diseases also exist with late-onset clinical signs.

The purpose of the study was to examine the clinical appearance of neuronal ceroid lipofuscinosis in American Staffordshire Terriers.

The onset of signs in dogs examined was between 2 and 8 years of age. In general the first signs were head tilt and incoordinated movements, which occurred during walk and trot and worsened with excitement. Later dysmetria, truncal ataxia, loss of balance, falling over to their sides was seen.

Supportive and supplementary treatments by the owners did not result improvement, maybe slowed progression of the disease. Specific newer therapies from human medicine presumably will not get into the veterinary practices because of their high costs. Currently the only solution for the eradication of this disease is the elimination of the mutant gene which could be achieved by stricter breeding practices.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom elsősorban a témavezetőmnek, Dr. Balogh Évának a dolgozatom megírásában nyújtott segítségéért.

Köszönöm az állatorvos kollégáknak, Dr. Kerekes Zoltánnak, Dr. Pázmány Bélának, Dr. Terecskei Juditnak, hogy hozzájárultak a dolgozat elkészültéhez.

Köszönöm a tanulmányomban résztvevő kutyák tulajdonosainak a hozzájárulásukat a kutatáshoz.

9. Irodalomjegyzék

1. Dr. Vörös Károly és mtsai, 2019: Állatorvosi belgyógyászat I. kötet. A kutyák és macskák betegségei. Budapest, Magyar Állatorvosi Kamara. 630-631.
2. Andre Jaggy, Richard le Couteur, 2009: Small Animal Neurology: An Illustrated Text. Schlütersche. 393, 461-466.
3. Rodney S. Bagley, 2005: Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology. Wiley-Blackwell. 122-125.
4. HALTIA, Matti. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2006, 1762.10: 850-856.
5. WEBER, Krystal; PEARCE, David A. Large animal models for Batten disease: a review. *Journal of child neurology*, 2013, 28.9: 1123-1127.
6. KATZ, Martin L., et al. Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. *Neurobiology of disease*, 2017, 108: 277-287.
7. GURDA, Brittney L.; BRADBURY, Allison M.; VITE, Charles H. Focus: Comparative Medicine: Canine and Feline Models of Human Genetic Diseases and Their Contributions to Advancing Clinical Therapies. *The Yale journal of biology and medicine*, 2017, 90.3: 417.
8. SWAIN, Lindsay, et al. Lafora disease in miniature Wirehaired Dachshunds. *PloS one*, 2017, 12.8: e0182024.
9. HASKINS, M., et al. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance. *Acta Paediatrica*, 2002, 91: 88-97.
10. ABITBOL, Marie, et al. A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.33: 14775-14780.
11. OLBY, Natasha, et al. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2004, 18.2: 201-208.
12. WALKLEY, Steven U.; VANIER, Marie T. Pathomechanisms in lysosomal storage

disorders. *Biochimica et biophysica acta*, 2009, 1793.4: 726.

13. CUMMINGS, J. F., et al. The clinical and pathologic heterogeneity of feline alpha-mannosidosis. *Journal of veterinary internal medicine*, 1988, 2.4: 163-170.

14. FERREIRA, Carlos R.; GAHL, William A. Lysosomal storage diseases. *Translational science of rare diseases*, 2017, 2.1-2: 1-71.

15. MACAULEY, Shannon L. Combination therapies for lysosomal storage diseases: a complex answer to a simple problem. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 2016, 13.Suppl 1: 639.

16. Sofia Cerda-Gondalez, 2014: Canine lysosomal storage diseases. *Veterinary Focus*, 2014, Vol 24 n°2: 36-41

17. BRADBURY, Allison M., et al. A review of gene therapy in canine and feline models of lysosomal storage disorders. *Human Gene Therapy Clinical Development*, 2015, 26.1: 27-37.

18. REISMANN, Péter; TULASSAY, Zsolt. Lizoszomális tárolási rendellenességek kezelési lehetőségei. *Orvosi Hetilap*, 2008, 149.25: 1171-1179.

19. Magyarországi Amerikai Staffordshire Terrier Egyesület (MASTAFF), 2015: TENYÉSZTÉSI PROGRAMJA [pdf] URL:

<http://mastaff.hu/Dok/MASTAFF%20teny%C3%A9szt%C3%A9si%20szab%C3%A1lyzata%202015.jan.01..pdf> Letöltve: 2020.10.22.

10. Melléklet

1. Kutya

<https://youtu.be/GijETxrsAGQ>



2. Kutya

https://youtu.be/IQ_SuweG5Vw



3. Kutya

<https://youtu.be/uz8HeUWOHCU>



5. Kutya

<https://youtu.be/FOcERwWY8dw>



6. Kutya

https://youtu.be/tP4_iEJOabU



8. Kutya

<https://youtu.be/wSv0yIdi2Hs>



Konzulensi ellenjegyzés

Alulírott Dr. Balogh Éva igazolom, hogy

..... Szikszai Anna (a hallgató neve)

..... Tárolási betegségek kutyákban, különös tekintettel
..... a neuronális ceroid lipofuscinosisra

című diplomamunkáját ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2020. 11. 30.

..... Dr. Balogh Éva

..... Dr. Balogh Éva

a témavezető neve és aláírása

..... Beteggyógyászati Tsz

..... és Klinika

tanszék

HuVetA
ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT*

Név: ...SZIKSZAI ANNA.....
Elérhetőség (e-mail cím): ...szikszai.anna@gmail.com.....
A feltöltendő mű címe: ...Társadalmi biztonságért...
.....kellőkorú...veszély...kiszáradás...
A mű megjelenési adatai: ...2020.....
Az átadott fájlok száma: ...1.....

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 másolásvédett PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyeznek, 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 anyagrészt 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 címekre) 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, 2010. év ...~~november~~ hó ...~~30~~...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, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltassa, 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.*