



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Slinger och cerebellär abiotrofi hos häst – en litteraturstudie

Linn Broström



Institutionen för Husdjursgenetik
Examensarbete 348
Uppsala 2011

Examensarbete, 15 hp
– Kandidatarbete (Litteraturstudie)
Agronomprogrammet – Husdjur



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Slinger och cerebellär abiotrofi hos häst – en litteraturstudie

”Slinger” and Cerebellar Abiotrophy in Horses – A Review of the Literature

Linn Broström

Handledare:

Sofia Mikko, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Susanne Eriksson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet – Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Foto använt med tillstånd av Dr. Leah Brault
”Photo courtesy of Dr. Leah Brault”

Serienamn, delnr: Examensarbete 348
Institutionen för husdjursgenetik, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: gotlandsruss, arabhäst, slinger, cerebellär, abiotrofi, ataxi

Key words: Gotland pony, Arabian horse, ”slinger”, cerebellar, abiotrophy, ataxia

Sammanfattning

Slinger är en neurologisk defekt hos det gotländska russet och orsakar en rubbning i koordinationen av muskelrörelser (ataxi) härrörande från en underutveckling av lillhjärnan. Liknande fall av defekten har observerats hos arabhästar men under benämningen cerebellär abiotrofi (CA). Denna defekt uppstår likartat slinger genom degenerering av purkinjeceller i lillhjärnan och ger ataxiska symtom som följd. Nyligen har man upptäckt en kandidatgen för CA hos arabhästar och på denna utformat ett DNA-test som blivit kommersiellt tillgängligt. I den här litteraturstudien jämförs de två defekterna och dess eventuella samband för att på så sätt studera möjligheterna till att eliminera defekten slinger hos russ. Cerebellär abiotrofi kan sannolikt ha kommit in till russen genom inkorsning av arabhäst i början av 1900-talet och där gett upphov till defekten slinger. Genom att genotypa möjliga kända anlagsbärare och affekterade russ för den potentiella CA-mutationen kan eventuella genetiska samband fastställas mellan slinger hos russ och CA hos arabhäst. I framtiden skulle den nya informationen kunna användas för att eliminera defekten slinger och därigenom ge en förbättrad hälsobild för det gotländska russet.

Abstract

“Slinger” is a neurological defect found in the Gotland pony breed, which cause a lack of coordination of the muscle movements (ataxia) derived from an underdevelopment of the cerebellum. Similar cases of the defect have been found in Arabian horses under the appellation cerebellar abiotrophy (CA). The defect originates similarly to slinger through degeneration of the Purkinje cells in the cerebellum, causing symptoms of ataxia. A candidate gene for CA has recently been found in the Arabian horse breed, and a DNA-test based on it is now commercially available. In this literature review the two defects and their possible relationships will be compared to evaluate the possibility to eliminate slinger in the Gotland pony breed. There is a possibility that cerebellar abiotrophy could have been introduced into the Gotland pony breed through crossing with Arabian horses in the beginning of the 20th century and thereby given rise to the defect slinger. Through genotyping of Gotland ponies that are affected by or known carriers of the potential CA-mutation, possible relationships could be established between slinger in the Gotland pony and CA in Arabian horses. In the future, this new information could be used to eliminate the defect slinger thus improving the health of the Gotland pony breed.

Introduktion

Det gotländska russet är en inhemsk ponnyras från Gotland som ursprungligen betade fritt i skog och mark och användes för transport och dragkraft inom jordbruket. Vid 1800-talets mitt minskade russen avsevärt i antal som en följd av att andelen brukbar åkermark ökade på bekostnad av andelen mark tillgänglig för bete (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943). Den minskade populationen i samband med Gotlands geografiska begränsning ledde till inavelsproblem (Gotlands läns hushållningssällskap, 1958). Inkorsning av andra raser, sannolikt arabhäst på 1880-talet (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943) och welsh mountain på 1950-talet (Gotlands läns hushållningssällskap, 1951; 1958), gjordes för att förbättra exteriöra svagheter och minska inavelsproblemen (Gotlands läns hushållningssällskap, 1958). Idag används russet framförallt inom ponnytrav och anses vara en god barn- och familjehäst (Elmlund, 1993).

Slinger är en medfödd rörelserubbning och uppmärksammades som en defekt hos russ för första gången år 1959 (Björck et al., 1973). Defekten är sannolikt äldre än så, men då orsaken

tidigare var okänd klassades föl innan dess ofta felaktigt (Graaf, 1994). Slinger beskrivs som en underutveckling av lillhjärnan och anses vara ärftligt betingat med en autosomt recessiv arvsång. Den kliniska bilden är att affekterade hästar rör sig med en bredbent, stel och vinglig gång eftersom samordnandet av deras muskelrörelser är rubbade (Björck et al., 1973). Veterinär Kurt Graaf skrev år 1994 att defekten på grund av sin sannolikt recessiva arvsång aldrig kommer att kunna elimineras helt från russet så länge ingen markör för anlaget upptäcks. Det är av denna anledning okänt hur vanligt anlaget är hos russ. I nuläget tas alla hingstar som är konstaterade bärare ur avel för att hålla frekvensen anlagsbärare så låg som möjligt och därigenom begränsa sjukdomsfallen. Mellan år 1959 och 1977 konstaterades 44 fall av slinger och 21 hingstar togs ur avel (Graaf, 1994).

En liknande rörelserubbning har konstaterats hos arabiskt fullblod men under benämningen cerebellär abiotrofi (CA) (DeBowes et al., 1987). Då man nyligen har hittat en kandidatgen för CA hos arabhästar och utformat ett DNA-test baserat på denna (Brault et al., 2011) är det nu viktigt att åter revidera kunskapen om defekten slinger hos Gotlandsruss och dess eventuella likheter med CA. Detta för att undersöka om möjligheten att med hjälp av samma DNA-test kunna identifiera bärare även hos russ. I framtiden skulle den nya informationen kunna användas i avelsarbetet för att eliminera risken att defekta djur föds samtidigt som en så stor effektiv populationsstorlek som möjligt kan upprätthållas. Detta skulle leda till en ökad djurvälstånd och minskad oro för att producera affekterad avkomma hos uppfödare.

Syftet med denna uppsats är att sammanställa forskning gjord på slinger och CA för att sedan ge förslag på vilken forskning som kan och bör genomföras. Mer specifikt kommer definitionen av defekterna beskrivas, eventuella ”founder”-effekter utredas samt möjliga selektionsstrategier och genetiska tester belysas. Detta för att utforska möjligheten att eliminera defekten slinger hos russ.

Neurologiska defekter

Klinisk bild

Ataxi kommer från grekiskans ”ataxia” vilket betyder ”ingen ordning” och syftar på en oförmåga att koordinera muskelrörelser (Hahn, 2006). Hästar som uppvisar ataxi kan ha ”wobbler”-syndrom (Fintl & Hanche-Olsen, 2010) eller slinger (Graaf, 1994). Wobbler kan härledas till engelskans ”wobbly” som betyder vinglig men säger inget om den underliggande orsaken (Fintl & Hanche-Olsen, 2010). Slinger är ett svenskt ord som möjligtvis kan härledas ur svenskans ”att slingra sig” och syftar även det på hästens okoordinerade muskelrörelser. Att en häst får diagnosen slinger säger inte något om vad symtomen kommer ifrån (Graaf, 2011 personligt meddelande).

Neurologiska åkommor kan involvera olika delar av nervsystemet och ha många olika bakomliggande orsaker. Typiska kliniska besvär som kan föranleda en neurologisk undersökning är onormalt beteende, dålig balans, skakningar, muskelasymmetri eller att hästen lätt snubblar och faller. Orsaken till symtomen kan vara en infektion, intag av giftiga ämnen, genetisk disposition eller relaterat till ett trauma, men ibland finns ingen direkt uppenbar anledning. För en korrekt sjukdomsdiagnos krävs först en lokalisering av det skadade området. Det ger information om vilka ytterligare undersökningar som bör utföras för att kunna fastställa en prognos samt eventuella möjligheter till behandling (Fintl & Hanche-Olsen, 2010).

Slinger

Slinger hos gotlandsruss uppmärksammades som en defekt först år 1959 (Björck et al., 1973). Defekten är sannolikt äldre, men då orsaken tidigare var okänd klassades föl innan dess ofta felaktigt som alltför svaga (Graaf, 2011 personligt meddelande). I en studie som presenterades 1973 undersöktes 25 affekterade föl av rasen. Slinger beskrevs då som en form av medfödd ataxi av cerebellär natur (Björck et al., 1973). Cerebellär syftar på latinets cerebellum vilket betyder lillhjärna som är det organ som kontrollerar muskelkoordinationen och balansen (Blanco et al., 2006). Cerebellär ataxi betyder således en rubbning i koordinationen av muskelrörelser härrörande från en underutveckling av lillhjärnan. Den kliniska bilden är att affekterade hästar ofta rör sig med en bredbent och vinglig gång. Bakbenen är placerade brett isär och de rör sig stelt från hasorna, medan frambenen ofta överkompenserar genom att hästarna lyfter dem högt med ökad böjning i framknä och armbågsled. De bär ofta huvudet i en låg position och kan lätt falla baklänges. Allt eftersom sjukdomen fortskrider får hästarna allt svårare att röra sig och de får problem med att trava, hoppa över föremål och resa sig upp från liggande position. Affekterade föl uppvisar ofta svårigheter att hålla balansen och koordinera rörelserna redan efter det att den normala fölinstabiliteten försvunnit. En del föl uppvisar däremot inte tydliga symtom förrän vid 4 till 6 månader. Av russen i studien från 1973 var det en som inte uppvisade tydliga symtom förrän vid 2 års ålder. Affekterade hästar avlivas på grund av risken för skador på dem själva och deras omgivning (Björck et al., 1973).

Vid patolog-anatomiska studier uppvisade de affekterade hästarna hypoplasi av lillhjärnan (Björck et al., 1973). Hypoplasi är ett stadium av bristfällig utveckling som gör att ett organ inte når sin fulla storlek och utveckling (Nationalencyklopedin, 2011). Lillhjärnan hos de affekterade hästarna hade i genomsnitt en storleksminskning på över 20 procent jämfört mot kontrollgruppen. Minskningen var alltid symmetrisk och uppvisade en extra tydlig lobulär och foliär struktur. Det innebär att den normala ”uppsvällda” strukturen som tar bort veck och fördjupningar hos en normal lillhjärna hade försvunnit. Hypoplasin antas härstamma från skillnader i lillhjärnans barkstruktur. Studien visade att det granulära cellagret ofta hade bristfälligt antal celler, att det molekyllära lagret var smalt och att lagret mellan dessa var oregelbundet och förmodligen hade tillbakabildade purkinjeceller och ett ökat antal gliaceller (Björck et al., 1973).

Mellan år 1960 och 1966 var frekvensen av affekterade russ inom rasen ungefär 1 – 1,5 %. Defekten var under dessa år likvärdigt distribuerad mellan könen och föräldrarna till avkommorna uppvisade inga kliniska symtom på ataxi. Slinger anses vara autosomt recessivt nedärvt men den höga inavelsgraden i rasen, att många besläktade individer hade korsats med varandra, gjorde det svårt att genomföra härstammingsanalyser. Dessutom möjliggjorde inte de affekterade hästarnas tillstånd testparningar vilket ytterligare försvårat genetiska analyser och fastställande av arvs gången (Björck et al., 1973). Efter publikationen om medfödd cerebellär ataxi år 1973 av Björck et al. har inga fler vetenskapliga studier av slinger hos gotlandsruss publicerats. Aveln är sedan dess bedriven genom att de hingstar som producerat affekterad avkomma och därmed konstaterats vara anlagsbärare är tagna ur avel, något som har minskat andelen affekterade avkommor. Dock krävs ett tillförlitligt DNA-test för att anlagsbärarna helt ska kunna reduceras från aveln och bristen på ett sådant test gör att det fortfarande föds föl med slinger (Graaf, 2011 personligt meddelande).

Cerebellär abiotrofi

Cerebellär abiotrofi hos arabhäst

Parallellt med observationer av slinger hos gotlandsruss har forskning på cerebellär abiotrofi (CA), vars defekt framförallt är observerad hos arabhästar, nått stora framsteg (DeBowes et al., 1987; Brault et al., 2011). Minnich sammanfattade 2010 att hos arabhäst är CA dokumenterad i flertalet studier från 1970- och 1980-talet men att defekten sannolikt existerat inom rasen under många århundraden (Minnich, 2010). CA utvecklas generellt hos fölet under de första 6 månaderna, men kan även uppträda längre fram i hästens liv. Den affekterade individen har ataxi som visar sig genom dålig balans, okoordinerade, spastiska och överdrivna rörelser. Hästarna har försämrat positionsmedvetande och rör sig vingligt med benen ofta placerade för brett eller för nära varandra. Frambenen uppvisar ofta överdrivna och spastiska rörelser medan bakbenen visar liknande men mildare symtom. Hästarna faller lätt på sida eller bakåt och skadar lätt sig själva. Under rörelse i en medveten riktning har huvuddarrningar observerats hos arabhästar med CA. Darrningarna är ofta minimala, kan antingen vara vertikala eller horisontella, och blir mer synliga när individen använder nackmuskulaturen för att nå föda eller inspektera föremål. De affekterade hästarna uppvisar inga tecken på muskulära svagheter eller avsaknader av reflexer förutom blinkreflexen (DeBowes et al., 1987). CA karakteriseras av en förtida degenerering av purkinjeceller i lillhjärnan. Genom apoptos minskar purkinjecellerna i antal och även de kvarvarande cellerna uppvisar morfologiska förändringar. Dessa förändringar kan vara alltifrån krympning och frigörande av kromatin i cellen till nukleonär och cytoplasmatisk kondensation av kromatinet. Neuronerna uppvisar även de en tydlig apoptotisk morfologi (Blanco et al., 2006).

Det kan vara svårt att diagnostisera CA korrekt innan sjukdomsförloppet gått långt. Veterinären inleder undersökningen genom att notera vilken ras som är drabbad eftersom defekten främst är beskriven hos arabhäst. Vidare studerar veterinären historiken över sjukdomsförloppet och efter symtom som huvuddarrningar, avsaknad av blinkreflex och ataxi. Symtomen förvärras allteftersom hästen blir äldre och de återhämtningsfaser som man i vissa fall kunnat observera beror troligen främst på hästens förmåga att lära sig leva med defekten snarare än att den tillfrisknar (DeBowes et al., 1987). Cerebellär abiotrofi anses vara en obotlig sjukdom och hästarna måste vanligen avlivas (Brault et al., 2011).

Att CA är genetiskt betingat har länge varit misstänkt (DeBowes et al., 1987). Brault et al. (2010) sammanställde att flertalet studier under 1900-talet antytt på en autosomt recessiv nedärvning men det har tidigare varit svårt att statistiskt säkerställa. Genom segregationsanalys har Brault et al. nyligen bekräftat nedärvningsmönstret. Autosomt recessiv nedärvning innebär att en korsning mellan två anlagsbärare, som själva inte visar några fenotypiska uttryck av defekten, i 50 % av fallen ger anlagsbärare och i 25 % av fallen ger affekterade avkommor. Det är bara genom att hästar ger affekterad avkomma som anlagsbärare blir kända utan ett genetiskt test eftersom heterozygoterna inte fenotypiskt uttrycker defekten (Brault et al., 2010). Ett markörbaserat genetiskt test för CA hos arabhästar kom i kommersiellt bruk år 2008 (Minnich, 2010). En kandidatgen för mutationen som orsakar CA har därefter hittats och resulterat i ett ytterligare säkrare DNA-test. Identifieringen av den potentiellt orsakande mutationen har möjliggjort för uppfödare att ta reda på om hästen är anlagsbärare redan innan den använts i avel. I nuläget har ca 4200 arabhästar testats av dessa är andelen anlagsbärare ca 19,7 %. Då urvalet inte skett objektivt kan denna siffra vara influerad av de avelslinjer DNA-testerna är tagna ifrån. 1,4 % av de testade djuren var affekterad enligt DNA-testet, även om nio av dessa ännu inte visade några synliga tecken på

sjukdom. Att de bär på anlaget men inte uppvisar symtom kan visa på variation i uttryck av defekten mellan olika åldrar och graden av sjukdom (Brault et al., 2011).

Cerebellär abiotrofi hos andra raser och arter

Många arter och raser har uppvisat CA karakteriserat av förlust av purkinjeceller som i sin tur beror på degenerering av celler i lillhjärnans bark. Den underliggande orsaken kan däremot skilja sig åt eller vara okänd. Hos häst har förlust av purkinjeceller orsakade av degenerering av celler i lillhjärnans bark observerats kliniskt hos förutom arabhäst (Blanco et al., 2006) och gotlandsruss (Björck et al., 1973) även hos dansk sportponny (Brault & Penedo, 2011), amerikansk miniatyrhäst (Fox et al., 2000) och den tyska oldenburgerrasen (Koch & Fischer, 1952). Bland våra övriga husdjur har CA observerats hos hundraserna amerikansk staffordshire terrier (Andersen et al., 2010), border collie (Sandy et al., 2002), breton (Higgins et al., 1998), engelsk bulldog (Gandini et al., 2005), labrador retriever (Perille et al., 1991), australian kelpie (Shearman et al., 2011) och papillon (Nibe et al., 2007). Hos nötkreatur finns CA hos aberdeen angus (Wallace et al., 1996) och holstein (Schild et al., 2001). CA har även observerats hos katt (Willoughby & Kelly, 2002), får (Johnstone et al., 2005) och alpacka (Mouser et al., 2009).

Andra neurologiska defekter

Även andra neurologiska defekter kan ge liknande kliniska symtom som CA och slinger. Ataxi kan uppträda vid utfodringsrelaterad polyneuropati men dess orsak är inte känd (Fintl & Hanche-Olsen, 2010). Om trauma mot ryggraden sker kan även detta leda till allvarliga neurologiska symtom (Hahn, 2006). Ekvint herpesvirus 1 (EHV-1) är ett luftburet virus som kan ge neurologiska symtom hos häst. Symtomen kommer plötsligt och karakteristiska kännetecken är ataxi, passivt läckage av urin samt eventuell förlamning främst i bakbenen. Prognosen är dålig för de ataxiska och förlamade djuren med EHV-1 medan de mildt drabbade djuren kan tillfriskna. Söderut i Europa och på andra kontinenter finns infektiösa neurologiska sjukdomar som hittills inte finns i Norden såsom "equine protozoal myeloencephalitis" (EPM) och "West Nile"-viruset (Hahn, 2006).

I en sammanställning av Fintl & Hanche-Olsen (2010) om neurologiska besvär uppges "Cervical vertebral malformation" (CVM) vara en orsak till ataxi genom att artrosförändringar i en eller flera halskotor orsakar förträngningar på ryggmärgskanalen. Dessa ger ett skadat nervsystem med neurologiska symtom som följd. Hästar med CVM är förutom ataxiska även generellt svaga. Författarna sammanfattar vidare att en tydligare diagnos oftast kan ställas genom röntgen. CVM delas ofta in i två typer där typ 1 är vanligast på unga hästar mellan 6 månader till 3 år och har en multifaktoriell underliggande orsak. Typ 2 är vanligare på äldre hästar men kan även erfaras hos yngre som har varit med om ett trauma. Förutom förändringar i de ben där kompressionen uppstått ger CVM även svullna myelinceller och axoner, förlust av axoner samt degenerativa förändringar i den vita substansen i ryggmärgen. Enligt översikten av Fintl & Hanche-Olsen finns det idag ingen effektiv medicinsk behandling för CVM.

Genetisk härkomst av slinger och CA

Spridning av cerebellär abiotrofi hos arabhästar

Arabhästen har en sluten stambok, det innebär att det bara är de hästar med anfäder som redan finns upptagna i stamboken som kan bli registrerade som arabiska fullblod. Härstamningen på dessa hästar kan härledas till "originalaraber" som är födda i öknen hos beduinerna. Det finns

antydningar om att hästar av arabisk typ fanns redan 2000 f. kr i Egypten och 1300 f. kr i områdena runt arabiska halvön. Idag finns det omkring 900 000 arabiska fullblod registrerade i världsorganisationen för arabiskt fullblod, WAHO (Svenska Arabhästföreningen, 2011). Affekterade hästar har återfunnits inom såväl polska, egyptiska som spanska typer av arabhästar. Då man funnit en haplotyp, väl bevarat hos alla affekterade föl och som segregerar i samband med fenotypen för CA, finns det starka antydningar till att CA uppkom som en mutation innan den geografiska delningen skedde inom arabhästrasen. Genom härstamningsanalys har man hos arabhäst kunnat se att den potentiella CA-mutationen sannolikt fanns hos närbesläktade familjer redan på 1930-talet. Dessa anfäder är vanliga inom många avelslinjer hos arabhästen idag (Brault et al., 2011). De affekterade hästarna har inte högre inavelsgrad än hästar som är fria från mutationen (Brault et al., 2010)

Arabhästen används även flitigt inom korsningsavel (Svenska Angloarabföreningen, 2011) och är ofta förekommande i stamböcker inom andra raser genom inkorsning eller som grundare. I en studie av Brault & Penedo (2011) har den potentiella mutationen för CA hittats i heterozygot form hos andra raser än arabiskt fullblod, varav två trakehnare, en welshponny och åtta basjkir curly hästar. Haplotypen funnen hos dessa är samma som hos de affekterade arabhästarna och tyder på att ursprunget för CA-mutationen är från samma härkomst. Släktskapsanalys fastslog det arabiska ursprunget i samtliga sex hästar med CA-mutationen. En av trakehnarna och welshponnyn hade en arabhäst som förälder, den andra trakehnaren hade tre fjärdedels arabhäst i sin stamtavla. Arabhästarna i de här korsningarna hade identifierade anlagsbärare av anlaget på båda sidor i sina stamtavlor. Hos basjkir curly identifierades anlaget från en arabhäst som användes för att skapa rasen på 1960-talet. Ursprunget för samtliga basjkir curly hästar i studien med CA-mutationen kunde spåras tillbaka till den här arabhästen. Hingsten är vanligt förekommande i många stamtavlor hos basjkirhästarna och hade i sin tur anlagsbärare i sin härstamning. (Brault & Penedo, 2011). En ”founder”-effekt uppstod då genom att hingstens anlag har fått stor betydelse för att en ny subpopulation. Hans anlag orsakar då förändringar i genfrekvensen till följande generationer och orsakar genetisk drift (Griffiths et al., 2011). Hos dansk sportponny, en ras som är starkt influerad av arabhästar, har en häst fått kliniska symtom på CA. Vid genetiskt test av visade sig ponnyn likaså bära på CA-mutationen i den haplotyp som finns hos arabhästar med CA. Brault & Penedo (2011) visade genom studien att den identifierade mutationen för CA bara är återfunnen hos hästar med arabisk härkomst, medförande att även andra raser korsade med arabhäst kan vara bärare för CA-mutationen i låg frekvens.

Spridning av slinger hos gotlandsruss

Fram till mitten av 1800-talet fanns på Gotland förutom stallbundna djur även utegångsruss. Dessa gick lösa i skogarna utan utfodring och tillsyn men gav bönderna avkastning i form av föl varje år. En uppskattad siffra är att det under 1880-talet fanns totalt ca 11500 hästar på ön men det fanns ingen dokumenterad härstamningen på russen under den här tiden. Det anses däremot att det gotländska russet fram till denna tidpunkt var jämförelsevis fritt från inkorsning från andra raser, som annars var vanligt under början av 1800-talet. En sannolik anledning till detta är Gotlands geografiskt avskilda läge. Under senare hälften av 1800-talet korsades det emellertid in andra raser för att förbättra exteriöra svagheter genom hingstarna Khediven 1, Olle 2, King Polo 3 och Wadjeri. King Polo och Wadjeri fick ingen betydelse inom russaveln. Khediven och Olle anses däremot ha kommit att påverka russaveln i stor utsträckning (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943).

Khediven 1 användes inom russaveln mellan år 1886 till 1903. Hans stam är inte helt känd men han anses vara undan ett färsingsto och efter ”Böösens arab” vilket sannolikt syftade på

hästen Achmed I som hade originalaraber i sin stamtavla. År 1940 hade 13 russ, motsvarande 15 % av avelsdjuren, Khediven i sin stamtavla. Olle 2 användes inom russaveln mellan år 1883 och 1916. Han var en av den tidens mest använda avelshingstar och det uppges att han betäckte ston upp till en ålder av 30 år. Olle var undan ett russto och troligen efter en hingst från Aleppotrakten i Syrien. Hans gener har fått stor spridning inom russtammen genom dottersönerna Gullis 26, Ejmund 40, och Olle III 63 som alla var starkt inavlade på honom (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943). Inavel leder till minskad genetisk variation och en ökad homozygotigrad inom populationen och hos individen eftersom individer med liknande uppsättning alleler korsas. Då homozygotin ökar stiger risken för att letala eller sjukdomsframkallande recessiva anlag nedärvs i dubbel uppsättning och kommer till fenotypiskt uttryck hos avkomman. De recessiva anlagen har då legat dolda i heterozygot form hos föräldrarna. Vid linjeavel uppkommer inavel genom att djur tillhörande en viss härstamning systematiskt korsas för att öka anlagen för en åtråvärd egenskap (Simm, 2000). År 1940 var Olles härkomst funnen i ungefär 60 % av de på Gotland godkända russen för avel (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943).

Lojsta hed är en traditionell plats för utgångsruss där fri betäckning skett under århundraden (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943). Russ går än idag lösa i stora inhägnader på platsen för att efterlikna det hållningssätt som man hade förr. Genom att endast en avelshingst används per säsong har de hingstar som fått betäcka på Lojsta hed påverkat russaveln i stor utsträckning (Elmlund, 1993). Genom användandet av hingsten Raketen 102 på Lojsta hed under mitten av 1900-talet ökade andelen fall av slinger markant inom rasen. Det uppkom genom att Raketen under flera år korsades med halvsyskon efter hans fader Dollman 81, som även han hade varit betäckare på platsen. Genom att Dollman och Raketen producerat affekterad avkomma blev de konstaterade bärare av anlaget. De var båda hingstar i nedstigande led efter Olle-linjen (Graaf, 1994).

Runt år 1930 fanns det endast ca 30 ston använda i avel på Gotland (Elmlund, 1993) och år 1940 endast nio aktiva hingstar i avel (Erixon, 2011). En så kraftig minskning ledde till en flaskhals inom russpopulationen vilket innebar att antalet avelsdjur blev starkt begränsat och ledde till ökad inavel i efterföljande generationer (Gotlands läns hushållningssällskap, 1958). För att rädda rasen från alltför hög inavelspåverkan och förbättra exteriören köptes welshhingsten Revel General 106, och welsh mountain hingsten Criban Daniel 124, in för avel av hushållningssällskapet på Gotland under 1950-talet (Gotlands läns hushållningssällskap, 1951; 1958). Stamboken för russ stängdes år 1971, och därför är det i nuläget inte möjligt att korsa in andra raser för förbättrande av egenskaper eller minska inavel (Graaf, 1992). År 1971 beslutade även lantbruksstyrelsen att samtliga hingstar som gett affekterad avkomma skulle tas ur avel. Raketen 102 hann dock bli sin tids mest använda hingst och han har producerat en stor andel avkommor som finns kvar i stamböckerna hos dagens russ (Elmlund, 1993). Av de 21 hingstar som fram till år 1994 blev dokumenterade som anlagsbärare var 16 ur Olle-linjen. Möjligheten finns därför att slinger kom till gotlandsrussen från arabhästen genom inkorsningen av hingsten Olle under 1900-talets början (Graaf, 1994).

Molekylärgenetisk bakgrund till CA

En mutation är en förändring i en DNA-sekvens som kan uppstå genom kemiska felsteg vid processningen av DNA i cellen eller genom påverkan av yttre faktorer såsom strålning. Om en mutation uppstår i en könscell hos en individ, kan den nedärvas och bidrar då till den genetiska variationen mellan individer. Beroende på vart mutationerna uppstår kan de bli

skadliga, inte märkas eller bli gynnsamma för individen. En polymorfi orsakad av en punktmutation ("single nucleotide polymorphism", SNP), är en variant av en nukleotid på en specifik plats i arvsmassan som kan skilja mellan individer inom en population. En SNP kan ha uppstått genom en mutation och kan användas som ett direkt genetiskt test för den mutationen. I de fall mutationen inte är funnen kan närliggande SNP:ar, som vid rekombination oftast nedärvs tillsammans, användas som markörer för mutationen. Ett markörtest blir däremot inte helt säkert eftersom rekombination kan komma att dela på markören och mutationen vid meios, celledelningen för att bilda könsceller (Griffiths et al., 2011).

Genom att hästens arvs massa blev kartlagd år 2006 kom nya möjligheter för forskare att studera genetiska defekter hos hästar (Horse Genome Project, 2011). Hästen har inte genomgått flaskhalsar under domesticeringen i samma utsträckning som exempelvis hunden, vilket gör att hästraser över hela världen har ett mer nära släktskap. Det gör att hos hästen finns ofta de huvudsakliga haplotyperna delade mellan olika raser och de fylogenetiska sambanden mellan dem är svåra att åtskilja (Wade et al., 2009). Detta skiljer från hunden som genomgått en hård selektion, med flaskhalsar, för olika egenskaper och användningsområden av människan. Det har gjort att hundar inom raser är väldigt lika medan det mellan raser finns stora skillnader (Lindblad-Toh et al., 2005).

Potentiell mutation för CA

Genom att hitta markörer, på kromosom 2 i regionen ECA2, som segregerar med mutationen för CA lyckades forskare på UC Davis Veterinary Genetics Laboratory (VGL) ta fram ett indirekt gentest för CA. Markörtestet blev kommersiellt tillgängligt i september 2008 (Minnich, 2010). Området med markörerna minskades genom fortsatt genotypning av hästar som segregerade för defekten. Denna region som var 142 kb lång innehöll fyra kända gener hos hästar. Sekvensering av området visade på 22 mutationer som var specifika genom att de fanns i dubbel uppsättning hos en affekterad häst men inte alls hos en häst som var fri från anlaget. De 22 mutationerna jämfördes mot 10 andra raser och av dessa var det bara en av mutationerna som var exklusiv för arabhäst. De andra 21 mutationerna fanns hos minst tre andra hästraser som inte visat sig ha CA och hos vilka mutationerna dessutom hittats i homozygot form. Den dubbla uppsättningen av anlaget borde ha resulterat i affekterade individer hos de övriga raserna om det varit den orsakande mutationen. Dessa hästar ansågs däremot friska och uteslöt därmed de andra mutationerna som potentiella för att orsaka defekten. Detta gjorde att endast en mutation ECA2: 13074277, kallad CA-SNP:en, ansågs möjlig som potentiell kandidat för CA mutationen. CA-SNP:en fanns i exon 4 på genen TOE1, men orsakar sannolikt inte där någon skadlig aminosyra-substitution (Brault et al., 2011).

Den möjliga CA-SNP:en kan istället möjligtvis ha en regulatorisk effekt på genen MUTYH genom att den påverkar bindningen av dennes transkriptionsfaktor GATA2. Transkriptionsfaktorn läses av i motsatt riktning på den andra DNA-strängen och generna TOE1 och MUTYH överlappar varandra. Genom att studera uttrycket av MUTYH upptäcktes en 75-faldig ökning av MUTYH hos kontrollgruppen (mellan en 2-3 månader till en 4 år gammal häst) medan det hos de affekterade hästarna (mellan en 5 månader till en 6 år gammal häst) bara förevisade en ökning på 37.16 gånger. Detta kan tolkas som att hästar med CA har ett nedreglerat uttryck av MUTYH. Enligt forskarna i studien skulle en nedreglering av MUTYH kunna resultera i reducerat skydd för DNA mot oxidativ skada i purkinjeceller. Att olika hästar uttrycker sjukdomen olika starkt skulle därför kunna komma från hur stor mängd oxidativ skada som är försakad. Det var tre hästar vardera i kontroll och försöksgruppen.

Utefter den funna potentiella mutationen har ett mer säkert DNA-test nyligen utvecklats och blivit kommersiellt tillgängligt (Brault et al., 2011).

Föreskrift om avelsarbete

I djurskyddsmyndighetens ändring i föreskrift om avelsarbete (SJVFS 2009:28) som trädde i kraft mars 2009 är det fastställt att det är förbjudet att bedriva avel som kan medföra lidande för djur. Detta innebär att hästar som visat sig nedärva slinger inte får användas för reproduktion. Att använda två individer som med stor sannolikhet inte kan producera affekterad avkomma tillsammans är däremot tillåtet så vida bevis kan framföras på detta genom tester eller härstamningsanalys. Det är därför tillåtet att korsa en anlagsbärare med en DNA-testad häst fri från anlaget om ett DNA-test skulle finnas för slinger hos gotlandsruss. Så länge ett säkert DNA-test inte är utvecklat är det däremot förbjudet att använda kända anlagsbärare i avel då de riskerar att producera affekterad avkomma (Jordbruksverket, 2011).

Diskussion

Både slinger och cerebellär abiotrofi ger liknande ataxiska symtom hos de affekterade hästarna och en karakteristisk bredbent, vinglig gång med okoordinerade muskelrörelser. Den vanligaste åldern för utveckling av sjukdom är samma och i båda fallen tenderar symtomen att förvärras med tiden (Björck et al., 1973; DeBowes et al., 1987). Hos arabhästar finns observerat en avsaknad av blinkreflexen (DeBowes et al., 1987), som inte har studerats hos russ (Graaf, 2011 personligt meddelande). Eftersom observationer saknas går det inte att fastställa om de affekterade russen saknar blinkreflexen som de affekterade arabhästarna gör. Hos arabhästar har även huvuddarrningar observerats i samband med riktade rörelser, till exempel när de sträcker halsmuskulaturen för att dia (DeBowes et al., 1987). Enligt studien av Björck et al (1973) finns inga sådana skakningar observerade hos russ medan Graaf (2011 personligt meddelande) menar på att vissa huvuddarrningar förekommit i samband med riktade rörelser. Både för slinger och CA anses symtomen härstamma från degenerering av purkinjecellerna i lillhjärnan, något som är fastställt som ett karakteristiskt tecken på CA hos arabhäst (Blanco et al., 2006) medan det hos russ endast är baserat på antydningar observerade av Björck et al. (1973). Hos russ har slinger även observerats ge upphov till storleksminskning av lillhjärnan (Björck et al., 1973). Minskningen har inte observerats hos arabhästar med CA (DeBowes et al., 1987). I studierna av CA framgår det däremot inte om vikten av lillhjärnan studerats i relation till storleken på stora hjärnan, vilket var fallet i studien hos russen. Kliniskt finns stora likheter mellan CA och slinger. Beroende på ålderskillnaderna och omfattningarna på studierna är det dock svårt att fastställa om de skillnader som observerats är signifikanta eller inte.

Få kliniska sjukdomsbilder liknar CA och slinger hos russ när väl patolog-anatomiska studier är genomförda och förlusten av purkinjeceller observerats i lillhjärnan (Björck et al., 1973; Blanco et al., 2006). Vid diagnosticeringen av levande djur är det emellertid viktigt att göra en fullständig neurologisk undersökning för att inte blanda ihop dessa sjukdomar med bland annat trauma mot ryggraden, utfodringsrelaterade sjukdomar, ekvint herpesvirus eller CVM, eftersom eventuell behandling och prognos för dessa sjukdomar skiljer sig (Fintl & Hanche-Olsen, 2010; Hahn, 2006).

En svårighet i att studera likheter och skillnader mellan defekterna är just skillnaden i antalet studier och omfattningen på dessa. För slinger hos russ finns förutom veterinära kommentarer få publikationer med endast ett vetenskapligt försök publicerat 1973 (Björck et al., 1973),

medan det för CA hos arabhäst finns åtskilliga studier från 1970- och 1980-talet och framåt (DeBowes et al., 1987; Minnich, 2010; Brault et al., 2011). Skillnader i observationer mellan defekterna kan därför vara påverkade av studiernas omfattning. En trolig orsak till det skilda antalet studier är att russet, i jämförelse med arabhästen, är en numerärt liten ras varför antalet fall av slinger är relativt få. I nuläget finns det ingen vetenskaplig publikation där affekterade djur av båda defekterna studerats i samma försök, vilket skulle möjliggöra för mer objektiva studier. Vid granskningen av de olika studierna bör det därför finnas i åtanke att olika personer till viss del kan ha studerat och graderat de kliniska symtomen olika mellan de skilda studierna.

Både CA och slinger följer med stor sannolikhet en autosomt recessiv arvsång. Hos russ är detta baserat på antydningar av Björck et al. 1973 och efterföljande härstamningsanalyser av Kurt Graaf år 1994. Det finns däremot ingen publicerad studie som bevisar nedärvningsmönstret. Hos arabhäst har en studie av Brault & Penedo som fastställer den recessiva arvsången blivit godkänd först år 2010. Innan dess har arvsången för CA endast varit vedertagen som autosomt recessiv baserat på opublicerade studier liknande antagningarna för arvsången på slinger idag.

Defekternas uppkomst hos de olika raserna är svåra att datera då den kännedom som finns om defekterna och dess nedärvningsmönster inte alltid har studerats med den kunskap som finns idag. Hos russ blev slinger känt som en defekt först år 1959 (Björck et al., 1973), men det finns berättelser som antyder att det långt tillbaka fötts föl med liknande symtom. Det finns därför en stor risk att defekten är betydligt äldre än de dokumenterade observationerna. Med tanke på hållningen av utgångsrussen var det inte så konstigt att föl med slinger sannolikt felkategoriserades som för svaga eftersom tillsynen över fölen var starkt begränsad och de gallrades genom naturlig selektion. Brist på kunskap om defekterna kan även i nutid orsaka att fall av slinger inte upptäcks eller feldiagnostiseras då hästaveln framförallt bedrivs av privatpersoner utan veterinär- eller avelsutbildning. Anlagsbärande hästar riskerar att inte rapporteras eftersom de då förlorar värde som avelsdjur. Viktig information som behövs för att göra genetiska studier förblir då otillgänglig och kan orsaka fel i data (Graaf, 2011 personligt meddelande).

Arabhästen har under lång tid haft en sluten stambok (Svenska Arabhästföreningen, 2011), vilket gör att den sannolikt inte fått in CA från andra raser i nutid. Däremot har arabhästen, som är en stor population spridd över hela världen, i sin tur även använts frekvent inom korsningsavel (Svenska Angloarabföreningen, 2011) och vid bildandet av nya raser. Mutationen för CA har på så vis även spridit sig till andra raser genom arabisk inkorsning. Forskare inom området poängterar hur viktigt det är att även undersöka spridningen av CA hos korsningar av arabhästar för att eliminera att CA får ökad spridning inom andra populationer (Brault & Penedo, 2011). Hur långt tillbaka mutationen uppstod hos arabhästar är okänt men en studie visar att defekten sannolikt har funnits innan 1900-talet (Brault et al., 2011) och muntliga berättelser antyder att defekten hos arabhästar funnits långt innan dess (Minnich, 2010). Att mutationen för CA sannolikt fanns före 1900-talet gör det rimligt att arabhästkorsningar som använts i russaveln innan förra seklets början kan ha varit anlagsbärare för mutationen.

Det finns ingen dokumentation på hästar som eventuellt korsades med russen innan 1900-talet eftersom ingen stambok fördes på den tiden (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943). Det bör därför inte uteslutas att defekten kan ha kommit till ön från någon främmande ras redan innan det arabiska inslaget. Även om gotlandsrusset i nuläget har en sluten stambok har

ytterligare raser korsats in (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943) före det att stamboken stängdes 1971 (Graaf, 1992). Inslaget av welsh i mitten av 1900-talet tros inte ha orsakat slinger eftersom flertalet anlagsbärare är återfunna hos hästar som inte har någon härkomst av welsh i sin stamtavla (Graaf, 1994). Eftersom inga skriftliga bevis finns på att slinger fanns innan 1959 bör det dock inte uteslutas att slinger kan vara av nyare härkomst, speciellt eftersom även welsh har arabhäst inkorsat. Hingsten Khediven 1 som anges ha arabhäst i sin härkomst (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943) kan ha bidragit med mutationen men det är framförallt hingsten Olle 2 som misstänks ha infört defekten slinger till russen eftersom en hög andel av de observerade fallen har uppkommit hos föl besläktade med honom. Ett exempel på detta är hingsten Raketten 102 som vid korsning med halvsyskon efter hans fader Dollman 81 på Lojsta hed producerade både flertalet affekterade och anlagsbärande föl efter sig. Både Dollman och Raketten kan härröras till Olle-linjen (Graaf, 1994). Att Olles linjer blev kraftigt inavlade och överrepresenterade inom rasen (Gotlands läns hushållningssällskap, 1943) orsakade sannolikt en "founder"-effekt hos russen. Ytterligare inavel hos russen har troligtvis gjort att de nya alleler som kommit via inkorsning från honom fått stor spridning i rasen och orsakat genetisk drift vilket avsevärt ökat allelfrekvensen för defekten inom rasen. Det bör därför anses troligt att slinger kom till gotlandsrusset från arabhästarna genom inkorsningen av hingsten Olle i början av 1900-talet. Slinger har däremot inte fått någon spridning från russpopulationen eftersom rasen inte är använd till korsningsavel.

Då det inte finns något genetiskt test för slinger hos russ kan spridningen av defekten endast hindras genom uteslutning av de djur som bevisligen producerat affekterad avkomma (Graaf, 1994). För arabhästen, som har ett genetiskt test utvecklat, kan uppfödare redan på molekylärnivå identifiera anlagsbärarna. Det gör att bärarna kan fortsätta användas inom aveln utan att affekterade avkommor produceras, så länge de endast korsas med individer som testats genetiskt fria från anlaget. Det nya genetiska testet är baserat på en kandidatgen och därför tillförlitligare än det tidigare testet baserat på en markör (Brault et al., 2011). Det råder dock en viss osäkerhet kring testets tillförlitlighet då tillräckligt många hästar ännu inte har testats.

Osäkerheten i DNA-testet som Brault et al. (2011) tagit fram härstammar från att det var flera mutationer som segregerade med CA. För att utesluta andra möjliga SNP:ar som möjliga att orsaka CA-mutationen använde sig forskarna av andra rasers frekvens av alleler som kontroller. Uteslutningen är baserad på att det endast är arabhästar som bär på allelen (Brault et al., 2011). Nyare studier visar dock att även hästraser som har arabhästar inkorsat kan bära på allelen i låg frekvens (Brault & Penedo, 2011) vilket gör att de andra mutationerna inte helt säkert kan uteslutas genom denna metod. De övriga mutationerna var observerade i homozygot form hos friska individer hos de andra raserna (Brault et al., 2011). CA är konstaterat recessivt så mutationer utesluts korrekt om de återfinns hos andra raser i homozygot form men individerna ändå inte uppvisar symtom karakteristiska för defekten. Det gör metoden forskarna använde sig av för att utesluta de övriga mutationerna mer tillförlitlig såtillvida hästarna i de andra raserna inte bär på något annat anlag som skyddar mot uttryck av defekten och döljer CA-mutationens uttryck. Den funna CA-mutationen visade sig däremot inte orsaka någon skadlig aminosyra-substitution, utan beskrivs istället möjligtvis påverka transkriptionsfaktorn för genen MUTYH som istället får nedreglerat uttryck. Detta kan orsaka reducerat skydd mot oxidativ skada (Brault et al., 2011). Det är inte helt bevisat att CA-SNP:en ger nedreglerat MUTYH, utan är en tolkning av hur CA orsakas. För att bevisa att affekterade individer får lägre uttryck av MUTYH jämfördes värdena hos en kontrollgrupp mot affekterade individer (Brault et al., 2011). Åldersgrupperna i undersökningen var inte jämt fördelade (genom att kontrollgruppen bestod av tre hästar som var två till tre månader,

två år och fyra år medan åldern hos de affekterade hästarna i försöket var fem månader, nio månader och sex år) och baserade på få individer. Det är därför endast sannolikt att uttrycket av MUTYH är nedreglerat hos affekterade individer. Den potentiellt orsakande mutationen hos arabhäst behöver testas ytterligare på fler hästar för att säkert kunna fastställas som den orsakande mutationen, men i nuläget bör det befintliga testet ändå anses vara relativt tillförlitligt i fråga om att med stor sannolikhet kunna identifiera hästar med anlaget för CA. Detta beroende på den potentiella mutationens närhet till defektens ursprung i hästens DNA.

Genom att en potentiell mutation är funnen för CA är det nu möjligt att testa om mutationen för slinger hos russ är identisk genom härkomst med mutationen för CA hos arabhästar. Om så är fallet skulle samma molekylära test kunna användas för russen. Vad avser släktskap av CA mellan andra raser och arter anses det som mer troligt att hästar av olika raser bär på samma mutation genom härkomst än exempelvis hundraser då hästar är mer fylogenetiskt nära släkt (Wade et al., 2009). Detta är sannolikt eftersom CA-mutationen endast har återfunnits hos hästar med arabisk härkomst (Brault et al., 2011). Hos andra arter orsakas CA sannolikt av någon annan defekt, då orsakerna och sjukdomsbilderna skiljer sig. Arterna delade även på sig evolutionärt tidigt, vilket styrker teorin och gör att mutationerna mellan arterna sannolikt inte är identiska genom ursprung utan istället identiska av slump. Olika hundraser skiljer sig exempelvis mer fylogenetiskt mellan raser än hästar och det är även mindre sannolikt att de bär på samma mutation för alla fallen av CA (Lindblad-Toh et al., 2005). Vad som kan ha orsakat spridningen av mutationen för slinger och CA är oklart, och ingen forskning finns utförd på detta. En möjlighet är att mutationen segregerat med någon åtråvärd egenskap som gör att mutationen ökat i frekvens. Då anlaget varit recessivt har allelen kunnat spridas i rasen utan att komma till uttryck. En annan möjlighet är att mutationen i heterozygot form indirekt gynnat en eftertraktad egenskap och därigenom fått en ökad spridning.

För att kunna testa för CA-mutationen bör gentestet baseras på russ som bär på allelen, varför DNA från anlagsbärande och affekterade hästar bör eftersökas inom populationen. När ett framtida DNA-test tagits i bruk skulle olika avelsstrategier kunna utarbetas med hänsyn till antalet anlagsbärare i russpopulationen. Om anlagsbärarna är få bör dessa kunna tas ur avel utan vidare påverkan på russpopulationens inavelsgrad, varvid defekten omgående skulle elimineras. Om andelen anlagsbärare däremot visar sig vara hög skulle dessa istället kunna korsas med individer som testats fria från anlaget då dessa i kombination inte kan ge affekterad avkomma (Graaf, 1994; Jordbruksverket, 2011). I en numerärt liten population som ruset skulle tillåtandet av avel på anlagsbärare kunna reducera framtida inavelsproblem genom att den effektiva populationsstorleken kan bibehållas även om det skulle visa sig att många individer bär på anlaget. Genom att eliminera defekten inom rasen med hjälp av ett molekylärt test skulle således färre djur behöva slås ut ur aveln och oron bland uppfödare över att få defekta föl minska. Detta skulle ge bättre djurvälstånd, bättre ekonomi för uppfödare samt gynna avelsarbetet genom att den genetiska variationen kan bevaras inom rasen.

Slutsats

Slinger och cerebellär abiotrofi ger liknande kliniska symtom och är troligtvis samma defekt, dock återstår det att bevisa om mutationerna är identiska via ursprung. CA kan sannolikt ha kommit in till russrasen genom inkorsning av arabhäst i början av 1900-talet och därmed gett upphov till defekten slinger. Genom att genotypa möjliga kända anlagsbärare och affekterade russ för den potentiella CA-mutationen kan eventuella genetiska samband fastställas mellan slinger hos russ och CA hos arabhäst.

Referenser

- Andersen, N. F., Gredal, H., Westrup, U., Agerholm, J. S., Leifsson, P.S., Berendt, M. 2010. Forekomst og kliniske karakteristika af cerebellar cortical abiotrofi hos american staffordshire terriers i Danmark. *Dansk Veterinærtidsskrift* 93, 28-34.
- Björck, G., Everz, K. E., Hansen, H. J., Henricson, B. 1973. Congenital cerebellar ataxia in the Gotland pony breed. *Zentralblatt Für Veterinärmedizin Reihe A* 20, 341-354.
- Blanco, A., Moyano, R., Vivo, J., Flores-Acuna, R., Molina, A., Blanco, C., Monterde, J. G. 2006. Purkinje cell apoptosis in Arabian horses with cerebellar abiotrophy. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine* 53, 286-287.
- Brault, L. S., Famula, T. R., Penedo, M. C. T. 2010. Inheritance of equine cerebellar abiotrophy in Arabian horses. *American Journal of Veterinary Research*. Under utgivning.
- Brault, L. S., Cooper, C. A., Famula, T. R., Murray, J. D., Penedo, M. C. T. 2011. Mapping of equine cerebellar abiotrophy to ECA2 and identification of a potential causative mutation affecting expression of MUTYH. *Genomics* 97, 121-129.
- Brault, L. S., Penedo, M. C. T. 2011. The frequency of the equine cerebellar abiotrophy mutation in non-Arabian horse breeds. *Equine Veterinary Journal*. Under utgivning.
- DeBowes, R. M., Leipold, H. W., Turner-Beatty, M. 1987. Cerebellar abiotrophy. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice* 3, 345-352.
- Elmlund, B. 1993. Russ. Ridsport förlags AB, Sverige.
- Erixon, L. April 2011. Historia. Svenska Russavelsföreningen. <http://www.gotlandsruss.se/Historia.htm>
- Fintl, C., Hanche-Olsen, S. 2010. Nevrologisk undersøkelse av hest og beskrivelse av to aktuelle nevrologiske lidelser hos hest i Norge. *Norsk Veterinærtidsskrift* 122, 579-587.
- Fox, J., Duncan, R., Friday, P., Klein, B., Scarratt, W. 2000. Cerebello-olivary and lateral (accessory) cuneate degeneration in a juvenile American Miniature horse. *Veterinary Pathology* 37, 271-274.
- Gandini, G., Botteron, C., Brini, E., Fatzer, R., Diana, A., Jaggy, A. 2005. Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: clinical and neuropathological findings. *Journal of Small Animal Practice* 46, 291-294.
- Gotlands läns hushållningssällskap. 1943. Stambok för russ. Band 1. Gotlands läns hushållningssällskap, Visby.
- Gotlands läns hushållningssällskap. 1951. Stambok för russ. Band 2. Gotlands läns hushållningssällskap, Visby.
- Gotlands läns hushållningssällskap. 1958. Stambok för russ. Band 3. Gotlands läns hushållningssällskap, Visby.
- Graaf, K. Augusti 1992. Svenska Russavelsföreningen 25 år. <http://www.gotlandsruss.se/res/Default/SVENSKA-RUSSAVELSFOeRENINGEN-25-AaR.pdf>
- Graaf, K. 1994. Slinger hos russ. I: Allmänt veterinärmöte 1994, 127-130. Sveriges Veterinärförbund/Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap, Stockholm, Sverige.
- Graaf, K. April 2011. Personligt meddelande. Leg veterinär.
- Griffiths, A. J. F., Wessler, S. R., Carroll, S. B., Doebley, J. 2011. Introduction to genetic analysis. W. H. Freeman and Company, New York, USA.
- Hahn, C. 2006. The wobbly horse: differential diagnoses. *In Practice* 28, 8-13.
- Higgins, R., J., LeCouteur, R. A., Kornegay, J. N., Coates, J. R. 1998. Late-onset progressive spinocerebellar degeneration in Brittany Spaniel dogs. *Acta Neuropathologica* 96, 97-101.
- Horse Genome Project. April 2011. <http://www.uky.edu/Ag/Horsemap/>
- Johnstone, A. C., Johnson, C. B., Malcolm, K. E., Jolly, R. D. 2005. Cerebellar cortical abiotrophy in Wiltshire sheep. *New Zealand Veterinary Journal* 53, 242-245.

- Koch, P., Fischer, H. 1952. Die Oldenburger Fohlenataxie als Erbkrankheit. *Tierärztliche Umschau* 7, 244.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J. L., Kulbokas III, E. J., Zody, M. C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R. K., Ostrander, E. A., Ponting, C. P., Galibert, F., Smith, D. R., deJong, P. J., Kirkness, E., Alvarez, P., Biagi, T., Brockman, W., Butler, J., Chin, C. W., Cook, A., Cuff, J., Daly, M. J., DeCaprio, D., Gnerre, S., Grabherr, M., Kellis, M., Kleber, M., Bardeleben, C., Goodstadt, L., Heger, A., Hitte, C., Kim, L., Koepfli, K. P., Parker, H. G., Pollinger, J. P., Searle, S. M. J., Sutter, N. B., Thomas, R., Webber, C., Broad Institute Genome Sequencing Platform., Lander, E. S. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438, 803-819.
- Minnich, B. 2010. Genetic disorders and the Arabian horse: How far have we come and where are we headed? *Khamsat*, 26:1, 11-14.
- Mouser, P., Levy, M., Sojka, J. E., Ramos-Vara, J. A. 2009. Cerebellar Abiotrophy in an Alpaca (*Lama pacos*). *Veterinary Pathology* 46, 1133-1137.
- Nationalencyklopedin. April 2011. <http://www.ne.se/>
- Nibe, K., Kita, C., Morozumi, M., Awamura, Y., Tamura, S., Okuno, S., Kobayashi, T., Uchida, K. 2007. Clinicopathological features of canine neuroaxonal dystrophy and cerebellar cortical abiotrophy in Papillon and Papillon-related dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 69, 1047-1052.
- Perille, A. L., Baer, K., Joseph, R. J., Carrillo, J. M., Averill, D. R. 1991. Postnatal cerebellar cortical degeneration in Labrador Retriever puppies. *Canadian Veterinary Journal* 32, 619-621.
- Sandy, J. R., Slocombe, R. F., Mitten, R. W., Jedwab, D. 2002. Cerebellar abiotrophy in a family of Border Collie dogs. *Veterinary Pathology* 39, 736-738.
- Schild, A. L., Riet-Correa, F., Portiansky, E. L., Mendez, M. C., Graca, D. L. 2001. Congenital cerebellar cortical degeneration in Holstein cattle in southern Brazil. *Veterinary Research Communications* 25, 189-195.
- Shearman, J. R., Cook, R. W., McCowan, C., Fletcher, J. L., Taylor, R.M., Wilton, A. N. 2011. Mapping cerebellar abiotrophy in Australian Kelpies. *Animal Genetics*. Under utgivning.
- Simm, G. 2000. Genetic improvement of Cattle and Sheep. Farming Press, UK.
- SJVFS. 2009:28 Statens Jordbruksverks Författningssamling. nr L 115. Föreskrifter om ändring i Djurskyddsmyndighetens föreskrifter om avelsarbete.
- Svenska Angloarabföreningen. April 2011. <http://www.angloarab.se/>
- Svenska Arabhästföreningen. April 2011. <http://www.sahf.se/>
- Wade, C. M., Giulotto, E., Sigurdsson, S., Zoli, M., Gnerre, S., Imsland, F., Lear, T. L., Adelson, D. L., Bailey, E., Bellone, R. R., Blöcker, H., Distl, O., Edgar, R. C., Garber, M., Leeb, T., Mauceli, E., MacLeod, J. N., Penedo, M. C. T., Raison, J. M., Sharpe, T., Vogel, J., Andersson, L., Antczak, D. F., Biagi, T., Binns, M. M., Chowdhary, B. P., Coleman, S. J., Della Valle, G., Fryc, S., Guerin, G., Hasegawa, T., Hill, E. W., Jurka, J., Kiiialainen, A., Lindgren, G., Liu, J., Magnani, E., Mickelson, J. R., Murray, J., Nergadze, S. G., Onofrio, R., Pedroni, S., Piras, M. F., Raudsepp, T., Rocchi, M., Røed, K. H., Ryder, O. A., Searle, S., Skow, L., Swinburne, J. E., Syvänen, A. C., Tozaki, T., Valberg, S. J., Vaudin, M., White, J. R., Zody, M. C., Broad Institute Genome Sequencing Platform, Broad Institute Whole Genome Assembly Team, Lander, E. S., Lindblad-Toh, K. 2009. Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. *Science* 326, 865-867.
- Wallace, M. A., Scarratt, W. K., Crisman, M. V., Prater, D. A., Jortner, B. S. 1996. Familial convulsions and ataxia in an Aberdeen Angus calf. *Progress in Veterinary Neurology* 7, 145-148.
- Willoughby, K., Kelly, D. F. 2002. Hereditary cerebellar degeneration in three full sibling kittens. *Veterinary Record* 151, 295-298.