

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**LITERATURRECHERCHE ZUM AKTUELLEN WISSENSSTAND ZUR
BOVINEN SPASTISCHEN PARESE SOWIE ZUM BOVINEN SPASTISCHEN
SYNDROM MIT BESONDEREM AUGENMERK AUF MÖGLICHE
GENETISCHE KOMPONENTEN**

von
Victoria Ruth Göckmann
aus Filderstadt

München 2018

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Ivica Međugorac
Arbeitsgruppe Populationsgenomik

Mitbetreuung durch Dr. Sophie Rothammer
Arbeitsgruppe Populationsgenomik

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ivica Medugorac

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Holm Zerbe

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS/TABELLENVERZEICHNIS	IV
I. EINLEITUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
1. MUSKELTONUS DER SKELETTMUSKULATUR	3
1.1. Physiologie des Muskeltonus	3
1.2. Pathologie des Muskeltonus.....	7
1.2.1. Muskelhypotonie	7
1.2.2. Muskelhypertonie.....	8
2. SPASTISCHE ERKRANKUNGEN DER HINTERGLIEDMAÙE DES RINDES	9
2.1. Ausgewählte bovine neuromuskuläre Erkrankungen.....	10
2.1.1. Streukrampf.....	10
2.1.2. Bovine Spastische Parese und Bovines Spastisches Syndrom.....	11
2.1.3. Möglicher Zusammenhang zwischen der Steilstellung des Sprunggelenks der HintergliedmaÙe und der Bovinen Spastischen Parese	20
III. ERGEBNISSE	23
1. ERSTES REVIEW	23
BOVINE SPASTIC PARESIS: A REVIEW OF THE GENETIC BACKGROUND AND PERSPECTIVES FOR THE FUTURE.....	23
2. ZWEITES REVIEW	32
BOVINE SPASTIC SYNDROME: A REVIEW.....	32
IV. DISKUSSION	41
1.1. Genetische Aspekte der Bovinen Spastischen Parese und des Bovinen Spastischen Syndroms	41
1.2. Möglicher Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und der Bovinen Spastischen Parese	46

1.3.	Parallelen des Bovinen Spastischen Syndroms und der Multiplen Sklerose des Menschen	47
V.	ZUSAMMENFASSUNG	49
VI.	SUMMARY	51
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	53
VIII.	ANHANG	65
IX.	DANKSAGUNG	67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
BSP	Bovine Spastische Parese
BSS	Bovines Spastisches Syndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d. h.	das heißt
EBV	estimated breeding value
et. al.	und andere Autoren
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
KB	künstliche Besamung
LfL	Landesanstalt für Landwirtschaft
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M.	musculus
MS	Multiple Sklerose
NSAID	nichtsteroidales Antiphlogistikum
SMA	Spinale Muskelatrophie
u. a.	unter anderem
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

ABBILDUNGSVERZEICHNIS/TABELLENVERZEICHNIS**Abbildungen**

Abbildungen 1:	Der Reflexbogen.....	5
Abbildungen 2:	Die Pyramidenbahn	6
Abbildungen 3:	Pathologie des Muskeltonus	9
Abbildungen 4:	Frühform von BSP.....	13
Abbildungen 5:	Muskeln der Hintergliedmaße	14

Tabellen

Tabelle 1:	Überblick zu Beobachtungen von erkrankten Tieren, Stammbaumanalysen und genomweiten Assoziationsstudien für BSS seit Erstbeschreibung (1941).....	16
Tabelle 2:	Überblick zu Risikoanpaarungen, Beobachtungen von erkrankten Tieren und Stammbaumanalysen für BSP seit Erstbeschreibung (1922)	18
Tabelle 3:	Monitoring der Sprunggelenkwinkelung bei Rindern der Rasse Fleckvieh von ca. 40.000 Rindern/Jahr (LfL), welche für die Zuchtwertschätzung „Exterieur“ verwendet werden (Nachzuchtbewertung)	21

I. EINLEITUNG

Zu den spastischen Erkrankungen der Hintergliedmaße des Rindes werden die neuromuskulären Erkrankungen Streukrampf, Bovine Spastische Parese (BSP) sowie Bovines Spastisches Syndrom (BSS), auch als „Krämpfigkeit“ bekannt, gezählt (Dirksen G. et al., 2006). Dabei weisen die Bovine Spastische Parese und das Bovine Spastische Syndrom verschiedene Gemeinsamkeiten auf. Beide Krankheiten führen zu einem ein- oder beidseitigen Krampfungszustand der Hintergliedmaße, wobei BSS anfallsweise auftritt, während BSP ein Dauerspasmus zugrunde liegt (Roberts S. J., 1965; Dirksen G. et al., 2006). Für die Dauer des BSS-Anfalls ist das klinische Bild beider Krankheiten jedoch identisch, sodass gelegentlich Verwechslungen auftreten. Die Erkrankung Streukrampf des Rindes ist von BSP und BSS bereits aufgrund des klinischen Bildes leicht abzugrenzen, da es hier zu einem Hochziehen der Gliedmaße kommt und nicht, wie bei BSS und BSP, zu einer Streckung der Gliedmaße. Außerdem kann es beim Streukrampf nach mehreren Wochen zu einem fast völligen Abklingen der Symptome kommen, was für BSS und BSP nicht berichtet wurde. Des Weiteren wurde für den Streukrampf im Gegensatz zu BSS und BSP nie eine erbliche Komponente als Ursache in Betracht gezogen (Wirth D. & Diernhofer K., 1943; Dirksen G. et al., 2006). Deshalb werden in der vorliegenden Arbeit ausschließlich BSP und BSS näher behandelt.

Allgemein lässt sich sagen, dass in der Tierzucht bzw. der Genetik nur Merkmale mit einer klaren genetischen Komponente züchterisch verwertbar sind. Es ist daher sinnvoll und wichtig, ein Merkmal vor einer möglichen züchterischen Bearbeitung oder genetischen Kartierung kritisch zu bewerten. Dies gilt selbstverständlich auch für komplexe Krankheiten mit unbekanntem oder bisher nicht objektiv ermitteltem Erbgang. Da sowohl für BSP als auch für BSS eine genetische Komponente vermutet wird, bisher aber nicht abschließend geklärt wurde, ist es nötig, die bisherigen Forschungsergebnisse genau zu studieren und abzuwägen, ob eine züchterische Elimination dieser Krankheiten aus den Rinderpopulationen denkbar ist.

Seit der ersten Beschreibung von BSP und BSS Anfang und Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts gab es verschiedene Studien, die sich auf die Pathogenese und Ätiologie dieser Krankheiten konzentrierten. Obwohl seither fast ausschließlich die

Meinung vertreten wurde, dass es sich bei BSP und BSS um Erbkrankheiten handelt (Götze R., 1932; Rosenberger G., 1939; Wiesner E., 1960; Rieck G. W. & Leipold H. W., 1965; Goeckmann V. et al., 2016), zeigt die vorliegende Literaturanalyse, dass insbesondere für BSP die Erblichkeit der Erkrankung in Frage gestellt werden kann, während die bisherigen Studien zu BSS deutliche Hinweise auf eine eher kleine und komplexe genetische Komponente liefern (Van Doormaal B., 2013; Neustaeter A., 2015; Goeckmann V. et al., 2016).

Zusätzlich zu der genauen Betrachtung einer möglichen Erblichkeit der beiden Erkrankungen geben diese Arbeit und insbesondere die zugrundeliegenden Publikationen einen kurzen Überblick über die physiologischen und klinischen Aspekte und diskutieren weitere Hypothesen zu den möglichen Ursachen für BSP und BSS. Der Schwerpunkt liegt jedoch klar auf der Betrachtung einer möglichen Erblichkeit beider Krankheiten, der oftmals angenommenen Verbindung insbesondere von BSP zur Hinterbeinwinkelung, z. B. von RIECK UND LEIPOLD (1965), und der Diskussion einer möglichen Verbindung von BSS zur Multiplen Sklerose, einer Erkrankung des Menschen mit, wie vorliegende Arbeit zeigt, auffällig ähnlichem Krankheitsbild.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Muskeltonus der Skelettmuskulatur

1.1. Physiologie des Muskeltonus

Die Bewegung des Körpers wird grundlegend von den aktiven und passiven Teilen des Bewegungsapparates vorgenommen. Dabei umfasst der aktive Bewegungsapparat das Skelettmuskelsystem, wohingegen sich der passive Bewegungsapparat hauptsächlich aus Knochen und Gelenken zusammensetzt (Loeffler K. & Gäbel G., 2015).

Die Funktionen des Skelettmuskelsystems werden durch die Bestandteile der Stütz- und Zielmotorik durchgeführt. Die Stützmotorik, die für die physiologische Körperhaltung verantwortlich ist, wird durch den Muskeltonus ermöglicht, wohingegen die Zielmotorik, die für die Bewegung verantwortlich ist, durch die gezielte Aktivierung von Muskeln umgesetzt wird (Huppelsberg J. & Walter K., 2003).

Der Muskeltonus der Stützmotorik wird als Ruhetonus, auch Muskelgrundtonus, bezeichnet (Batz G., 2004; Zägelein W., 2013). Grundsätzlich wird der Muskeltonus zum einen durch die Eigenschaften des Gewebes und zum anderen durch Reize des zentralen Nervensystems hervorgerufen, weshalb in der Medizin der passive und aktive Muskeltonus unterschieden wird (Laube W., 2009). Der passive Muskeltonus wird von der Zusammensetzung der Muskelfasern, der anatomischen Lage, dem Füllungszustand von extra- und intrazellulären Flüssigkeitshohlräumen, der Durchblutung, Sauerstoffversorgung, Temperatur, Beanspruchungsart und dem Ermüdungsgrad des Muskels beeinflusst. In der Neurophysiologie versteht man unter Muskeltonus in der Regel den aktiven Muskeltonus, welcher von der Innervation der Muskeln abhängig ist (Laube W. & Müller K., 2004). Die neuronale Innervation der Muskeln führt durch Ruhe- und Aktionspotentiale an den Nervenbahnen und den motorischen Endplatten zu aufeinanderfolgenden Kontraktionen und Relaxationen einzelner Muskelfasern bzw. Muskelfasergruppen. Bei der Kontraktion eines Muskels kommt es, neben einer Verkürzung des Muskels, zu einer Dehnung der elastischen Anteile, wodurch der Muskel wiederum unter Spannung gesetzt wird (Loeffler K. & Gäbel G., 2015).

Die Überwachung des Muskeltonus erfolgt bei Säugetieren über einen Regelkreis, einen Reflexbogen mit afferenten und efferenten Nervenfasern, welcher über das Rückenmark, also das zentrale Nervensystem, geschaltet ist (Hildebrandt J.-P. et al., 2015). Dabei verarbeiten die neuronalen Afferenzen Informationen in Form von Erregungen, die aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem zugeleitet werden. Bei den neuronalen Efferenzen handelt es sich um eine Weiterleitung von Impulsen aus dem zentralen Nervensystem in die Peripherie. Der Regelkreis des Muskeltonus ist ein Bestandteil des motorischen Nervensystems und betrifft dabei die Spinale Motorik. Es sei erwähnt, dass unter spinale Motorik verschiedene Reflexe, wie beispielsweise der Muskeldehnungsreflex, fallen, der in Abbildung 1 (Muskelspindel als Bestandteil des Muskeldehnungsreflexes) schematisch dargestellt ist, während ansonsten ausschließlich auf den Reflexbogen des Muskeltonus eingegangen wird, da nur dieser für die betrachtete Thematik von besonderem Interesse ist (Loeffler K. & Gäbel G., 2015).

Die Registrierung der Spannung eines Muskels erfolgt über Spannungsrezeptoren, die sich an den sehnigen Ansätzen des Muskels befinden. Diese Spannungsrezeptoren werden Golgi-Organen, aber auch Sehnenorganen oder Sehnenwindungen genannt (Loeffler K. & Gäbel G., 2015; von Engelhardt W. et al., 2015). Die Golgi-Afferenzen bestehen aus sogenannten Ib-Fasern, die im Rückenmark verschaltet sind. Die Golgi-Organen werden aktiviert, wenn es zu einer passiven Dehnung oder einer aktiven Kontraktion des Muskels kommt. Die Weiterleitung der Impulse erfolgt über die Ib-Fasern, welche wiederum die Motoneurone im zentralen Nervensystem hemmen und in Folge dessen die Muskelspannung vermindern (Van den Berg F., 2011). Motoneurone sind Nervenzellen des zentralen Nervensystems, welche die efferenten Nervenbahnen bilden und die Muskeltätigkeit direkt oder indirekt kontrollieren. Bei einer verminderten Muskelspannung wird gleichermaßen die Aktivität der Ib-Afferenzen reduziert, wodurch die Motoneurone im zentralen Nervensystem gehemmt werden und die Muskelspannung wieder ansteigt (Lang F. & Lang P., 2007; Mutschler E. et al., 2007; Moyes C. D. & Schulte P. M., 2008). In der folgenden Abbildung (Abb. 1) ist der Reflexbogen schematisch dargestellt.

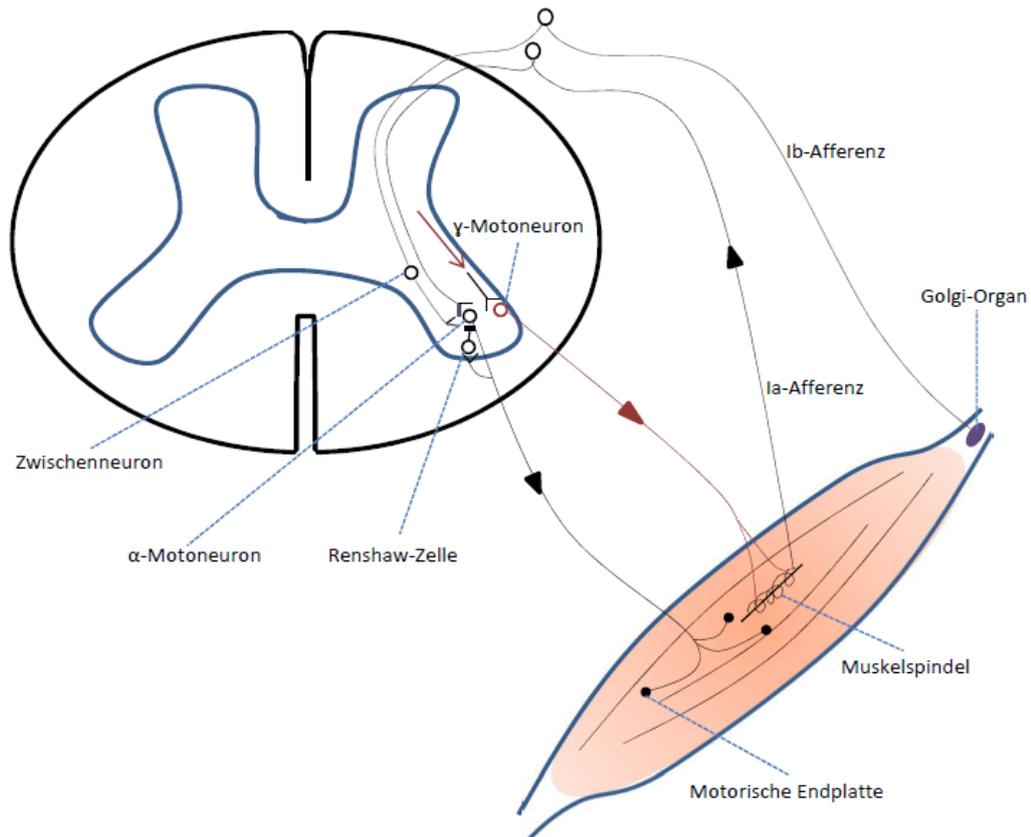


Abbildung 1: Der Reflexbogen (nach Mutschler E. et al., 2007)

Die Golgi-Organen (Spannungsrezeptoren), die sich an den sehnigen Ansätzen des Muskels befinden, registrieren die Spannung eines Muskels. Die Golgi-Afferenzen (Weiterleitung von Reizen aus der Peripherie ins zentrale Nervensystem), die sogenannten Ib-Fasern, sind im Rückenmark verschaltet und hemmen oder aktivieren (je nachdem ob der Muskeltonus erhöht oder vermindert ist) die Motoneurone im Rückenmark, die die efferenten Nervenbahnen bilden. Dadurch vermindert oder erhöht sich der Muskeltonus im Muskel.

Dem Reflexbogen der Golgi-Organen sind schlussfolgernd zwei maßgebliche Aufgaben zuzuordnen. Zum einen der Schutz vor Muskel- oder Sehnenrissen bei zu starker Muskelspannung und zum anderen die Aufrechterhaltung der Muskelspannung (Hildebrandt J.-P. et al., 2015).

In Ergänzung zu der Regulation des Muskeltonus in der Peripherie über die Golgi-Organen ist zu erwähnen, dass die Steuerung der Motorik im Wesentlichen vom sogenannten pyramidalmotorischen System vorgenommen wird. Das pyramidalmotorische System setzt sich aus dem pyramidalen und extrapyramidalen

motorischen System zusammen. Der Begriff Pyramidalsystem leitet sich von zentralen Motoneuronen im Großhirn ab, die histologisch als Pyramidenzellen anzusehen sind und besonders große Nervenzellen darstellen (Graumann W., 2004). Alle Neurone des pyramidalen Systems entspringen aus dem Motorcortex, einer bestimmten Region der Hirnrinde des Großhirns (*Area motorica*). Das extrapyramidale System besteht aus nervalen Bahnen, die an der Pyramidenstruktur vorbeiziehen, deshalb extrapyramidal, und zum Rückenmark absteigen (Hildebrandt J.-P. et al., 2015; von Engelhardt W. et al., 2015). In der folgenden Abbildung (Abb. 2) ist das pyramidalmotorische System schematisch abgebildet.

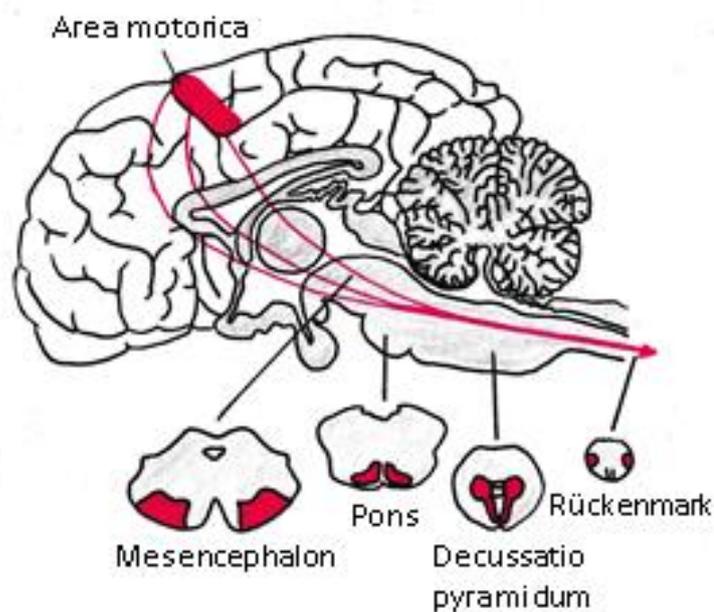


Abbildung 2: Die Pyramidenbahn (nach von Engelhardt W. et al., 2015)

Das Pyramidalsystem setzt sich aus dem pyramidalen und extrapyramidalen motorischen System zusammen. Die *Area motorica* ist ein Bereich in der Großhirnrinde, welcher histologisch betrachtet aus Pyramidenzellen (besonders große Nervenzellen) besteht. Das pyramidale System entspringt in der *Area motorica* und zieht ins Rückenmark. Die nervalen extrapyramidalen Nervenbahnen werden an der Pyramidenstruktur vorbeigeleitet und verlaufen dann ins Rückenmark.

Erwähnt sei, dass die glatte Muskulatur physiologischerweise ebenfalls einen Muskeltonus aufweist und reguliert (Schmidt R. F. et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich auf den Muskeltonus der Skelettmuskulatur eingegangen, da diese für den Bewegungsapparat des Rindes, und somit für die

beiden betrachteten Rinderkrankheiten, relevant ist.

Ist der Muskeltonus pathologisch verändert, spricht man in der Klinik von einer (muskulären) Dystonie oder auch Dyskinesie (ICD-10: G24, <http://www.icd-code.de/suche/icd/code/G24.-.html?sp=Sdystonie> (abgerufen am 12.01.2018); Schaps K. P. W. et al., 2008; Skogseid I., 2014). Im Folgenden wird in Bezug auf Dystonie der verminderte Muskeltonus (Muskelhypotonie) und der gesteigerte Muskeltonus (Muskelhypertonie) behandelt (Schaps K. P. W. et al., 2008).

1.2. Pathologie des Muskeltonus

1.2.1. Muskelhypotonie

Unter der Muskelhypotonie versteht man einen herabgesetzten Tonus der Skelettmuskulatur, also eine geringe Muskelspannung und Muskelschwäche. Häufig geht die Muskelhypotonie mit einer Reflexabschwächung einher (Schaps K. P. W. et al., 2008). Die Muskelhypotonie kann in zwei wesentliche Bereiche untergliedert werden. Zum einen in die muskuläre und zum anderen in die neuronale Muskelhypotonie, bei der man wiederum zwischen der zentralen und peripheren Muskelhypotonie unterscheidet (Michaelis R. & Niemann G. W., 2004; Zalpour C. & Augustin M., 2010). Bezüglich der Arten der Muskelhypotonie können verschiedene Formen auftreten. So ist beispielsweise das unspezifische Floppy-infant-Syndrom bei Säuglingen zu nennen, bei dem der Muskelhypotonus den ganzen Körper betrifft (Jorch G., 2013). Von der schlaffen Parese spricht man, wenn die Funktion der Motoneurone beeinträchtigt ist und es zu einer Teillähmung bestimmter Muskeln kommt. Eine weitere Form, die Paralyse, beschreibt eine vollständige periphere oder zentrale Unterbrechung der nervalen Versorgung, womit ein totaler Ausfall der motorischen Funktion eines oder mehrerer Nerven bzw. des Erfolgsorgans einhergeht (Zalpour C. & Augustin M., 2010). Den diversen Erkrankungen der Menschen und Tiere, die mit Hypotonie einhergehen, können verschiedene pathologische Veränderungen mit unterschiedlichen Lokalisationen zugrunde liegen, beispielsweise im Kleinhirn (z.B. LOUIS-BAR-Syndrom), in den Spinalnerven (z.B. DANA-Syndrom) oder an den peripheren Nerven (z.B. Ischiassyndrom). Möglich sind ebenfalls endokrine Ursachen (Überschuss an exogenen oder endogenen Kortikosteroiden (Nelson R. W. et al., 2014)), oder

Elektrolyt- oder Stoffwechselstörungen (Festliegen der Kuh, abdominale muskuläre Hypotonie durch die katabolen Effekte einer hochgradigen Mangelernährung (Reiche D., 2003; Dirksen G. et al., 2006; Pichon S., 2008; Nelson R. W. et al., 2014)).

1.2.2. Muskelhypertonie

Der muskuläre Hypertonus wird als gesteigerte Muskelspannung verstanden und kann einerseits in neurologische Rigidität (Rigor), womit eine Muskelstarre beziehungsweise eine Muskelsteifheit beschrieben wird, und Spasmus eingeteilt werden (Schaps K. P. W. et al., 2008).

Der Rigor ist eine gesteigerte Grundspannung des Muskeltonus, wobei die Steifigkeit und Starre bei passiver Bewegung charakteristisch ist. Häufig ist das extrapyramidalmotorische System betroffen. Ein prominentes Beispiel ist hierbei die Parkinson Erkrankung des Menschen. Eine entsprechende Erkrankung beim Rind ist bisher nicht bekannt (Huppelsberg J. & Walter K., 2003; Pöss J., 2008; von Engelhardt W. et al., 2015; Behrends J. et al., 2016).

Unter einem Spasmus (griechisch Spasmos = der Krampf) versteht man eine krankhaft erhöhte Anspannung der Muskulatur, welche durch eine Kontraktion von Muskeln oder Muskelgruppen bei Vorliegen eines gesteigerten Muskeltonus verursacht wird. Bei der Spastik kann man zwischen Spasmen, die kurzzeitig auftreten, und dauerhaft anhaltender Spastik unterscheiden (Huppelsberg J. & Walter K., 2003; Bewermeyer H. & Burghaus L., 2011). Die Untergliederung von Spasmen kann anhand der betroffenen Körperregionen in eine generalisierte, die ganze Körpermuskulatur betreffende, und eine lokalisierte, einzelne Körperregionen betreffende, Form vorgenommen werden. Beispielsweise kann die Erkrankung Tetanus sowohl als generalisierter als auch als lokalisierter Spasmus auftreten (Weisser M.; Schifferli J. et al., 2008).

Neben der Lokalisation können Spasmen auch nach Art der Kontraktion unterteilt werden. So gibt es tonische, klonische und gemischte Spasmen (Reiche D., 2003). Unter dem tonischen Spasmus versteht man einen Dauerkrampf, also eine gleichförmige und statische Kontraktion, meist über ein langes Zeitintervall anhaltend, während man bei einem klonischen Spasmus Zuckungen mit dazwischenliegenden Erschlaffungen beobachten kann, also abwechselnde Kontraktionen und Relaxationen der Muskulatur (Baumgartner W., 2005).

In der folgenden Abbildung (Abb. 3) sind die verschiedenen Formen des

Muskeltonus im Überblick dargestellt.

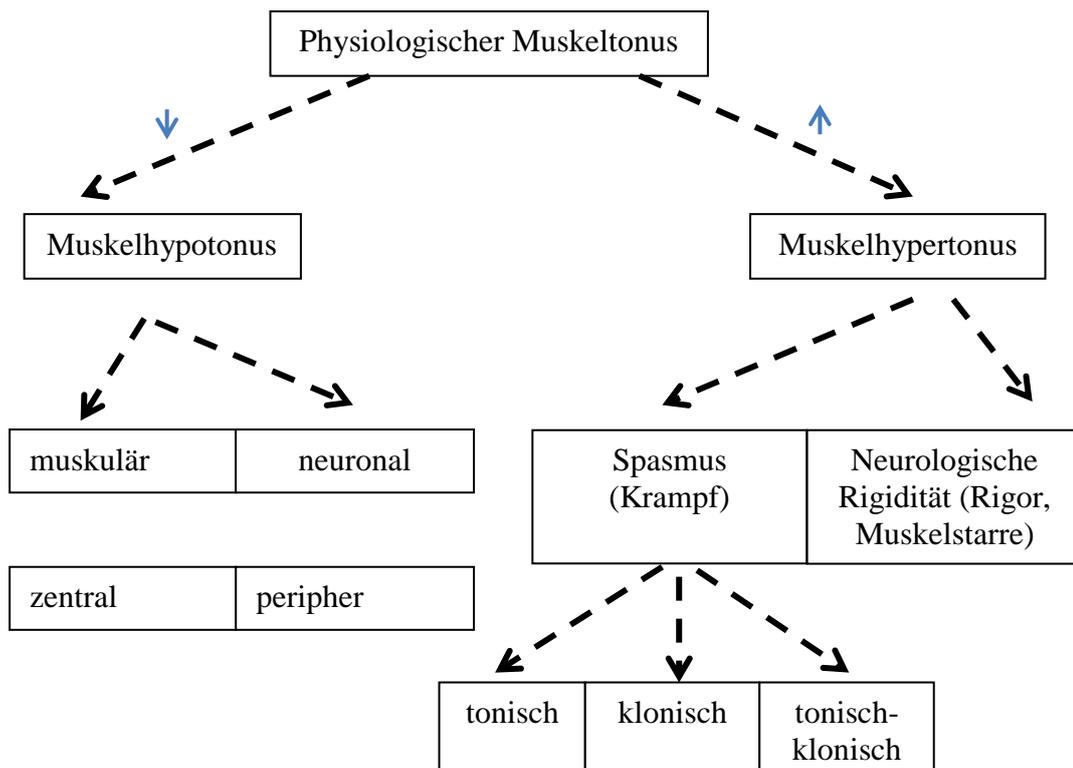


Abbildung 3: Pathologie des Muskeltonus: die pathologische Veränderung des Muskeltonus wird als muskuläre Dystonie bezeichnet. Die verringerte Muskelspannung und Muskelschwäche wird als Muskelhypotonie bezeichnet und lässt sich im Wesentlichen in eine muskuläre und neuronale Hypotonie untergliedern. Die gesteigerte Muskelspannung wird durch den Muskelhypertonus beschrieben und unterteilt sich in Spasmus und neurologische Rigidität.

Das klinische Erscheinungsbild „Spasmus/Krämpfe“ ist in der Rindermedizin bei verschiedenen Erkrankungen vertreten. In der vorliegenden Arbeit soll auf die spastischen Erkrankungen der Hintergliedmaße des Rindes eingegangen werden.

2. Spastische Erkrankungen der Hintergliedmaße des Rindes

Das Leitsymptom „Spasmus/Krämpfe“ ist bei verschiedenen Erkrankungen des Rindes vertreten. So sind beispielsweise Spasmen bei teils generalisierten

Erkrankungen wie Tetanus, Weidetetanie oder dem Festliegen der Kuh zu erwähnen (Hofmann W. et al., 2005; Dirksen G. et al., 2006). Grundsätzlich muss zwischen einer primären und sekundären Ursache für einen Spasmus unterschieden werden. Bei Erkrankungen der Klauen und anderer Bestandteile der Hintergliedmaßen kann es zu sekundär verursachten Spasmen kommen. Bei Klauenerkrankungen sind zum Beispiel die ein- oder beidseitigen Pododermatitiden, vor allem die Pododermatitis septica circumscripta (Rusterholzsches Sohlengeschwür), zu erwähnen, wohingegen beispielsweise an den Gliedmaßen Spondylarthrosen, aber auch Patellaluxationen oder Hüftgelenksdysplasie aufgelistet werden können (Straiton E. C. & Hollwich W., 1978; Dirksen G. et al., 2006).

Bezüglich der Hauptdifferentialdiagnosen für Krampfstände an den Hintergliedmaßen bei Rindern sind der sogenannte „Streukrampf“, das Bovine Spastische Syndrom (BSS), in der Praxis meist „Krämpfigkeit“ genannt, und die Bovine Spastische Parese (BSP) aufzuführen und werden in der vorliegenden Arbeit als die relevanten spastischen Erkrankungen der Hintergliedmaßen des Rindes behandelt. Zwar ist in der Literatur bei allen drei Krankheiten beschrieben, dass die Ätiologie der Erkrankungen unbekannt oder noch nicht vollständig bewiesen ist, jedoch liegen bei allen drei Erkrankungen vermutlich neuromuskuläre Ursachen zugrunde (Dirksen G. et al., 2006).

2.1. Ausgewählte bovine neuromuskuläre Erkrankungen

Unter neuromuskulären Erkrankungen versteht man neuronale und muskuläre Krankheitsursachen, die Erkrankungen des peripheren motorischen Systems verursachen. Dabei spricht man von Neuropathien oder Polyneuropathien, die bei Beeinträchtigungen des neuronalen Stoffwechsels entstehen. Diese können durch entzündliche, autoimmunologische, metabolische oder toxische Erkrankungen verursacht sein (Pape H.-C. et al., 2014). PAPE et al. (2014) beschreiben bezüglich der Ursache von Spasmen als neuromuskuläre Erkrankungen eine Schädigung supraspinal-motorischer Strukturen, also oberhalb des Rückenmarks gelegen und somit das Gehirn betreffend.

2.1.1. Streukrampf

Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung „Streukrampf“ zeigt sich bei Rindern in Form eines hin und wieder krampfartigen Hochziehens einer

Hintergliedmaße, wodurch das Sprung- und Kniegelenk wiederholt krampfhaft angezogen und wieder gesenkt wird. Das Hochziehen der Gliedmaße ist in der Regel nur am stehenden Tier erkennbar und zeigt sich beispielsweise unmittelbar nach dem Auftreiben. Als Begleitsymptomatik kann man Vorwärtsdrängen, eine Anspannung der Rumpfmuskulatur und Kurzatmigkeit beobachten. DIRKSEN (2006) berichtet, dass die Störung mehrere Monate anhalten kann, aber die Symptome auch nach zwei bis vier Wochen fast völlig abklingen können. Dies ist ein relevanter Unterschied zur Bovinen Spastischen Parese und dem Bovinen Spastischen Syndrom, bei denen von keiner Besserung der Symptome oder gar Heilung berichtet wird.

Die Ätiologie des Streukrampfes ist nicht bekannt, wobei DIRKSEN (2006) zwei Hypothesen zur Ätiologie erwähnt. Einerseits eine Reizung der peripheren Nerven durch Schmerzzustände an den Extremitäten und andererseits eine Zerrung oder Luxation des Kreuzdarmbeingelenks. Das klinische Bild des Streukrampfes des Rindes ist der Erkrankung des „Hahnentritts“ des Pferdes ähnlich. Auch hier ist die Ätiologie nicht geklärt, doch wird als Ursache beispielsweise ein Trauma mit Nerven- und Sehnenschädigungen als Folge oder eine orale Intoxikation angenommen (Haberkamp K. & Carstanjen B., 2009).

2.1.2. Bovine Spastische Parese und Bovines Spastisches Syndrom

Das Bovine Spastische Syndrom (BSS) und die Bovine Spastische Parese (BSP) sind spastische Erkrankungen der Hintergliedmaße, die im klinischen Erscheinungsbild verwandt sind und daher im folgenden Abschnitt gemeinsam behandelt werden.

Das Bovine Spastische Syndrom wird im deutschsprachigen Raum in der Regel als „Krämpfigkeit“ bezeichnet, wohingegen die Spastische Parese des Rindes ein gängiger und praxisrelevanter Begriff ist (Dirksen G. et al., 2006; De Vlamynck C. et al., 2014). Es besteht die Annahme, dass sowohl BSS als auch BSP bei Rindern aller Rassen vorkommen (Götze R., 1932; Formston C. & Jones E. W., 1956; Wheat J. D., 1960; van Gastel- Jansen A. & Frederik G. H., 1962; Love J. & Weaver A. D., 1963; Rasbach N. O., 1963; Roberts S. J., 1965; Bouckaert J. H. & De Moor A., 1966; Leopold H. W. et al., 1967; Denniston J. C. et al., 1968; Gadgil B. A. et al., 1970; Arnault G., 1983; Browning G. F. et al., 1986; Harper P. A. W., 1993; Gentile A., 2000; Vlamynck L. et al., 2000; Gentile A. et al., 2002; Dirksen G. et al., 2006;

Gentile A. & Testoni S., 2006; Miura M. et al., 2009; De Vlamynck C. et al., 2014). BSS tritt jedoch im Alter von drei (meist eher vier) bis sieben Jahren auf, während bei BSP zwischen einer Früh- und einer Spätform unterschieden wird. Die Frühform (Abb. 4) manifestiert sich in einem Alter bis zu acht Monaten, die Spätform in einem Alter zwischen zwei und sechs Jahren (Roberts S., 1953; Lafortune J.-G., 1956; Becker R. B. et al., 1961; Rieck G. W. & Leipold H. W., 1965; Roberts S. J., 1965; Baker A. A., 1968; Allenstein L. C., 1981; Wells G. A. H. et al., 1987; Tenszen A., 1998; Dirksen G. et al., 2006; Câmara A. et al., 2008). Das klinische Bild bei BSS und BSP ist sehr ähnlich, denn es kommt zu einem ein- oder beidseitigen Krampfzustand der Hintergliedmaße(n), welcher am stehenden oder sich bewegenden Tier erkennbar ist. Als Folge dessen werden die Hintergliedmaße(n) in eine extreme Streckstellung gebracht. Oft ist eine Steilstellung des Sprunggelenks sichtbar. Bei BSS handelt es sich bei dem Krampfzustand um einen tonisch-klonischen Zustand, wohingegen bei BSP ein tonischer Krampfzustand beobachtet wird. Zwar tritt BSS bei Rindern anfallsweise auf, während BSP ein Dauerspasmus zugrunde liegt, für die Dauer des BSS-Anfalls ist das klinische Bild beider Krankheiten jedoch identisch (Schmahlstieg R. & Mätzke U., 1962; Roberts S. J., 1965; Dirksen G. et al., 2006).



Abbildung 4: Frühform von BSP: Krampfzustand der rechten Hintergliedmaße (Rinderklinik LMU).

In der Literatur werden insbesondere für BSP die in der Regel betroffenen Muskeln, vor allem der *Musculus (M.) gastrocnemius* und *Musculus quadriceps femoris* häufig genannt. Manche Autoren unterscheiden je nach betroffenen Muskeln zwischen verschiedenen BSP-Formen: BSP-G (*M. gastrocnemius*), BSP-Q (*M. quadriceps femoris*) und BSP-M (gemischt; *M. quadriceps femoris* und/oder andere Muskeln) (Keith J. R., 1981; Harper P. A. W., 1993; Touati K. et al., 2003; Vertenten G., 2006; De Vlamynck C. et al., 2014). Außerdem wird von Fehlstellungen von Gelenken der Hintergliedmaße berichtet, weshalb im Folgenden ein kurzer Überblick über die anatomischen Strukturen der Hintergliedmaße (Abb. 5) gegeben werden soll (Schmahlstieg R. & Mätzke U., 1962; Dirksen G. et al., 2006).

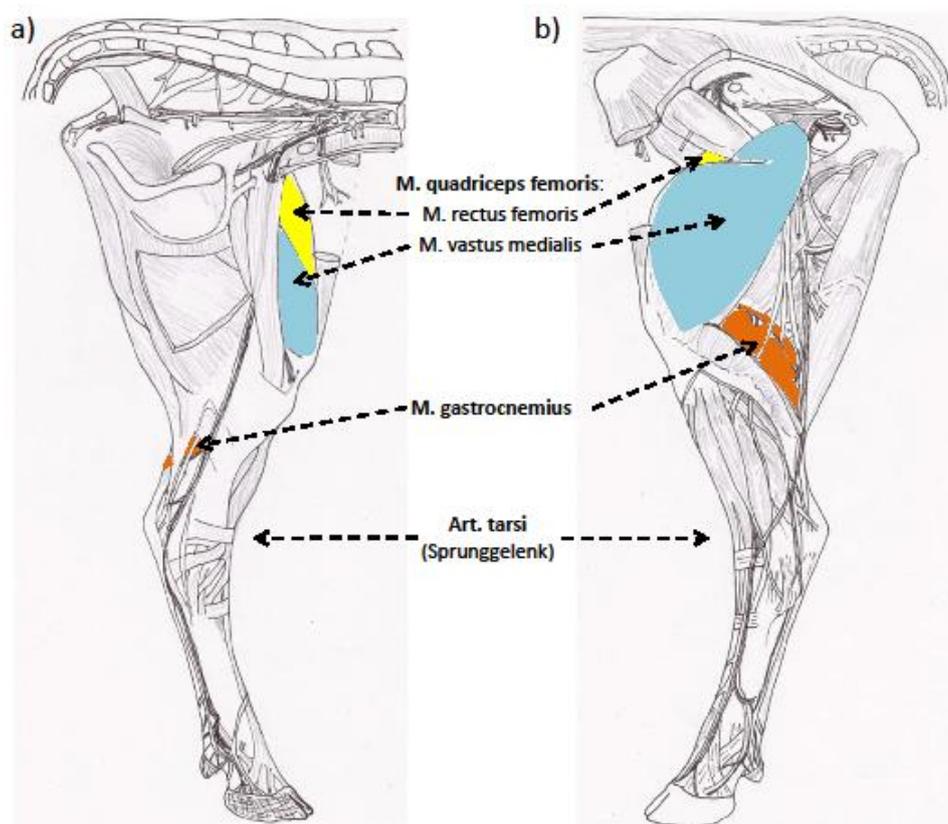


Abbildung 5: Muskeln der Hintergliedmaße (nach Budras K. & Wünsche A., 2002) a) Mediale Ansicht der Muskulatur und Nerven der Hintergliedmaße, b) Laterale Ansicht der Muskulatur und Nerven der Hintergliedmaße

Der *M. quadriceps femoris* wird als vierköpfiger Kniegelenksstrecker bezeichnet, da er aus vier Muskelbestandteilen zusammengesetzt ist (*M. rectus femoris*, *M. vastus lateralis*, *M. vastus medialis* und *M. vastus intermedius*). Sie besitzen alle mehr oder weniger separate Ursprünge und verschmelzen distal

an der *Tuberositas tibiae*. Der *M. rectus femoris* ist vor allem der Strecker des Kniegelenks. Der *M. gastrocnemius* ist ein doppelköpfiger Muskel mit einem *Caput lateralis und medialis*. Der Ursprung befindet sich distal am *Os femoris* und inseriert am *Tuber olecrani* und hat als Funktion die Streckung des Sprunggelenks inne (König H. E. & Liebich H.-G., 2001).

DIRKSEN (2006) erwähnt im Hinblick auf BSS, dass im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auch die Rücken- und Halsmuskulatur betroffen sein kann, was bei BSP in den vergangenen Jahrzehnten nicht berichtet wurde. Ein weiterer Unterschied der beiden Erkrankungen bezieht sich auf die Behandlung von erkrankten Tieren. Bei BSS beschränkt sich die Behandlung auf eine symptomatische Therapie, welche im Wesentlichen aus der Optimierung der Management- und Haltungsbedingungen sowie Physiotherapie, also der Möglichkeit zur Bewegung für betroffene Rinder, besteht. Für den Einsatz von Medikamenten werden Analgetika, vor allem NSAIDs, und Glukokortikoide für die Behandlung der Folgesymptomatiken Arthritis und Spondylitis empfohlen (Roberts S. J., 1965; Greenough P. R., 1977; Nuss K., 1991; Dirksen G. et al., 2006; Gentile A. & Testoni S., 2006). Bei BSP wird zwar von einem möglichen Einsatz von Medikamenten berichtet, doch zeigte sich dieser Einsatz laut einer Übersichtsarbeit von De Vlamynck et al. (2014) bisher ohne positiven Effekt und wurde nicht weiter erläutert. Jedoch erwähnt VITTOZ (2012) bezüglich einer möglichen Hypothese zur Ätiologie von BSP einen Defekt an Tryptophan-Rezeptoren, weshalb der Autor im Hinblick auf eine medikamentöse Behandlung von BSP eine Korrektur des Tryptophan-Defizits im Frühstadium beschreibt, welche eine Linderung bringen soll. Im Gegensatz zu BSS kann bei BSP ein chirurgischer Eingriff vorgenommen werden. Hierzu stehen Verfahren der Tenotomie, Tripeltenektomie und der totalen oder partiellen Neurektomie des *Nervus tibialis* zur Verfügung (Nuss K., 1991; Dirksen G. et al., 2006).

Interessant ist, dass die Ätiologie von BSS und BSP, wie auch in den Publikationen und im Anhang genauer beschrieben, bis heute nicht geklärt ist (Dirksen G. et al., 2006; Baumgärtner W. & Gruber A. D., 2015; Goeckmann V. et al., 2016). Als weitere Gemeinsamkeit der beiden Erkrankungen ist zu erwähnen, dass bei beiden neben weiteren unterschiedlichen Hypothesen hauptsächlich die Hypothese einer Erbkrankheit angenommen wird (Becker R. B. et al., 1961; Schmahlstieg R. &

Mätzke U., 1962; Roberts S. J., 1965; Leipold H. W. et al., 1967; Baker A. A., 1968; Matousková O. et al., 1972; Keith J. R., 1981; van Huffel X. et al., 1986; Gentile A. & Testoni S., 2006; De Vlamynck C. et al., 2014). In der Literatur werden verschiedene Erbgänge erwähnt (u. a. rezessiv oder dominant mit vollständiger oder unvollständiger Penetranz etc.), welche in dieser Arbeit zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert werden. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl für BSS als auch für BSP nur wenige aussagekräftige und repräsentative Studien in der Literatur aufzufinden sind. In den folgenden Tabellen (Tabelle 1 und 2) soll ein Überblick über die Studien gegeben werden, die BSS und BSP auf eine erbliche Komponente untersucht haben.

Tabelle 1: Überblick zu Beobachtungen von erkrankten Tieren, Stammbaumanalysen und genomweiten Assoziationsstudien für BSS seit Erstbeschreibung (1941)

Nr.	Methode	Anzahl der Tiere		Quelle	
		gesund	krank		
1	Fallstudien	-	50	Frauchinger and Hofmann (1941)	
	<u>Kommentar zu Nr. 1:</u> 50 Fallstudien, davon 15 Fallstudien, die sorgfältig dokumentiert wurden.				
2	Prävalenzstudie, beruhend auf Datensätzen von 12.387 Milchkühen von fünf Rassen ^a	12.064	323	Becker et al. (1961)	
	448 Fleischrindern von vier Rassen ^b	438	10		
<u>Kommentar zu Nr. 2:</u> Datensätze wurden auf BSS-Prävalenz untersucht.					
3	Prävalenzstudie	54	6	Baker (1968)	
	<u>Kommentar zu Nr. 3:</u> Eine Gruppe von 60 Bos indicus Fleischrinderkreuzungen mit unbekannter Zuchthistorie. Die Rinder wurden in Fütterungs-Versuchsställen gehalten.				
4	Fallstudien und Stammbaumanalysen	624	115	Sponenberger and Vanvleck (1985)	
	<u>Kommentar zu Nr. 4:</u> Ein paar Tiere wurden aus dem Versuch eliminiert, da die Diagnose von BSS fragwürdig war.				
5	Vatertiere der Söhne, die anhand des Stammbaums analysiert wurden.			Van Doormaal (2013)	
	Vatertier Nr. 1	2	8		
	Vatertier Nr. 2	10	15		
	Vatertier Nr. 3	33	25		
	Vatertier Nr. 4	24	31		
	Vatertier Nr. 5	28	20		
	Vatertier Nr. 6	17	18		
	Vatertier Nr. 7	24	15		
	Vatertier Nr. 8	103	45		
	Vatertier Nr. 9	59	48		
Vatertier Nr. 10	39	20			
<u>Kommentar zu Nr. 5:</u> Stammbaumanalysen in Holstein Rindern. Vatertiermodell, da die Muttertiere der Stammbäume nicht berücksichtigt wurden. Die Anzahl der geprüften Söhne, die berücksichtigt wurden, ist in der Spalte "krank" angegeben. Die Söhne waren entweder selbst an BSS erkrankt oder der Anteil ihrer BSS-Töchter lag über dem Durchschnitt. Die Anzahl in der Spalte „gesund“ wurde anhand der gesamten Anzahl der geprüften Söhne berechnet (d. h., nicht erkrankt = gesamt - erkrankt). Diese Daten weisen auf eine genetische Komponente hin.					
6	Genomweite Assoziationsstudie	Erste Studie	14	26	Neustaeter (2015)
		Ergänzende Studie	94	131	
		Gesamt	108	157	
<u>Kommentar zu Nr. 6:</u> Die Studie umfasst eine genomweite Assoziationsstudie und eine <i>in silico</i> funktionelle Analyse sowie eine Kopplungsungleichgewichtsanalyse von genetischen Bereichen, die als relevant für das Spastische Syndrom in Holstein Rindern aus Nordamerika identifiziert wurden. Hinweis auf mögliche Verbindung zwischen BSS mit Genorten auf den Chromosomen 7 und 9.					

^a Aryshire, Brown Swiss, Guernsey, Holstein-Friesian, Jersey

^b Milking Shorthorn, Angus, Beef Shorthorn, Hereford

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich wird, scheinen insbesondere die Stammbaumuntersuchungen von VAN DOORMAAL (2013) und die genomweite Assoziationsstudie von NEUSTAETER (2015) eine erbliche Komponente ($h^2 = 0,02$; NEUSTAETER (2015)) von BSS zu bestätigen. Tabelle 2 zeigt jedoch, dass eine solche Bestätigung für BSP bisher fehlt.

Tabelle 2: Überblick zu Risikoanpaarungen, Beobachtungen von erkrankten Tieren und Stammbaumanalysen für BSP seit Erstbeschreibung (1922)

Nr.	Versuchsanordnung und/oder Methode	Anzahl der Tiere		Quelle
		gesund	krank	
1	Stammbaumanalyse	n/a ^a	n/a ^a	Götze (1932)
	<u>Kommentar zu Nr. 1:</u> Die Anzahl der untersuchten Tiere/Stammbäume ist nicht gegeben.			
2	Zuchtbuchanalyse	n/a ^a	n/a ^a	Rosenberger (1939)
	<u>Kommentar zu Nr. 2:</u> Zuchtversuch bei Kleintieren (Kaninchen); die Anzahl der untersuchten Tiere/Stammbäume ist nicht gegeben.			
3/4	Inzidenzstudie in verschiedenen Rassen	0	155	Stegenga (1964, 1970)
	<u>Kommentar zu Nr. 3/4:</u> Retrospektive Analyse für kongenitale Missbildungen von Zuchtverbänden zwischen 1949–1955; diskutiert werden nicht kongenitale Möglichkeiten für BSP wie Alter des Muttertieres und saisonabhängige Effekte.			
5	Prävalenzstudie in Kankrej Rindern	0	5	Gadgil (1971)
	<u>Kommentar zur Nr. 5:</u> Die Anzahl der untersuchten/analysierten Tiere (in Indien) war statistisch gesehen zu niedrig, um eine Erblichkeit von BSP zu bestätigen oder auszuschließen; das Alter der Tiere lag zwischen 8 und 11 Jahren, was annehmen lässt, dass alle Tiere an anderen Krankheiten als BSP erkrankt waren.			
6	Risikoanpaarung (m: männlich; w: weiblich)			Dietz (1971)
	Erster erkrankter Zuchtbulle (Träger I) mit 41 eigenen Töchtern angepaart (41 Versuchstiere, 17 (11 ^b) m, 24 (16 ^b) w)	41	0	
	Träger II mit Töchtern eines anderen Bullen angepaart (38), (44 Versuchstiere, 22 m, 22 w)	43	1 m	
	Träger II mit eigenen Töchtern angepaart (7 Versuchstiere, 3 m, 4 w)	7	0	
	Erkrankte Bullen (4) mit erkrankten Kühen angepaart (8 Versuchstiere, 1 m, 7 w)	6	2	
<u>Kommentar zu Nr. 6:</u> Anpaarungsversuche, die einem einfachen rezessiven Erbgang klar widersprechen; allerdings ist die Anzahl der analysierten Tiere zu klein, um einen Erbgang zu widerlegen oder nachzuweisen oder eine Erblichkeit von BSP statistisch gesehen auszuschließen; die ersten klinischen Anzeichen traten in sehr unterschiedlichen Altersstufen auf (ein Kalb war schon bei der Geburt erkrankt, andere zeigen klinische Anzeichen mit 5 und 28 Monaten), wodurch evtl. die Früh- und Spätform repräsentiert wird.				
7	Hampshire Trägerbulle mit 44 eigenen Töchtern angepaart	44 (21 ^b)	0	Dawson (1975)
	<u>Kommentar zu Nr. 7:</u> Anpaarungsversuch, der einem einfachen rezessiven Erbgang klar widerspricht; allerdings ist die Anzahl der analysierten Tiere zu klein, um einen Erbgang zu widerlegen oder nachzuweisen.			
8	Vergleich der Frequenz erkrankter Nachkommen von BSP-Überträgern (oben) mit denen von anderen Bullen (unten)	7 196	9 2	Hanset (1993)
	<u>Kommentar zu Nr. 8:</u> Falls die Nachkommen diverser Bullen eventuell über verschiedene Betriebe verteilt waren, ist dies nicht berücksichtigt.			
9	Inzidenzstudie bei 3220 Romagnola Tieren	3201	19 m	Gentile (2002)
	<u>Kommentar zu Nr. 9:</u> lokal viele erkrankt → Hinweis für einen Effekt eines Umweltfaktors.			
10	Identifikation von vermeintlich relevanten Genen, durch eine Microarray-Analyse	4 (Kontrolltiere)	4	Pariset (2013)
<u>Kommentar zu Nr. 10:</u> Sehr niedrige Anzahl von Fällen und Kontrolltieren; generell lassen sich bei der Microarray-Analyse Ursache und Wirkung schwer unterscheiden.				
11	Genomweite Assoziationsstudie	17	2	Pausch (2014)
<u>Kommentar zu Nr. 11:</u> Ergebnisse konnten in unabhängigen Proben nicht bestätigt werden.				

a: nicht verfügbar, b: Anzahl der Versuchstiere; andere Tiere wurden aus verschiedenen Gründen eliminiert

Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass die bisherigen Studien beispielsweise mit wenigen Versuchs- und Kontrolltieren durchgeführt wurden, keine genaueren Angaben zu Verwandtschaften der erkrankten Zuchttiere genannt werden oder bei BSP nur zwei Autoren umfangreichere Zuchtexperimente durchgeführt haben, die jedoch nicht die erwarteten Resultate lieferten.

Krankheitsbilder ähnlich BSS und BSP treten auch bei anderen Tierarten als dem Rind auf. Grundsätzlich können als Ursachen zum Beispiel Traumata, Neoplasien, Entzündungen oder Durchblutungsstörungen genannt werden (Fossum T. W. & Duprey L. P., 2007). So sind beim Kleintier verschiedene Formen von Paresen, beispielsweise die sogenannte Hound-Ataxie beim Beagle und English Foxhound, als Myopathie zu erwähnen (Palmer A. et al., 1984). Bei kleinen Wiederkäuern gibt es ein Syndrom namens progressive bilaterale (spastische) Parese der Hintergliedmaße bei dänischen Milchziegen, eine der Spastischen Parese des Rindes sehr ähnliche Erkrankung (Tolhoek E., 2014). Beim Menschen sind Schlaganfälle, die Amyotrophe Lateralsklerose, aber auch die Multiple Sklerose zu nennen (Gastl R. & Ludolph A., 2007; Goldenberg M. M., 2012; Correll A., 2017). Schon Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts erwähnt EVERS (1948) eine Ähnlichkeit des klinischen Erscheinungsbildes zwischen BSS und der Humanen Multiplen Sklerose. Die Humane Multiple Sklerose tritt zu 85 % als rezidivierende-remittierende Form auf und zeigt mitunter ähnliche klinische Symptome wie BSS, da beispielsweise ebenfalls anfallsweise Krampfstörungen der Beine erkennbar sind und eine Erhöhung des Muskeltonus mit der Erkrankung einhergeht. Zudem tritt die Multiple Sklerose beim Menschen ebenfalls im mittleren Lebensalter auf, was auch auf die von BSS betroffenen Rinder zutrifft (Dirksen G. et al., 2006; Goldenberg M. M., 2012). Außerdem ist für beide Krankheiten beschrieben, dass die Symptome durch Physiotherapie der erkrankten Patienten beziehungsweise durch Bewegung oder Auslauf der betroffenen Rinder gelindert werden können (Roberts S. J., 1965; Henze T., 2004). Erst 2014 wurde eine Studie veröffentlicht, bei der nachgewiesen wurde, dass die Symptome der Multiplen Sklerose bei niedrigen Außentemperaturen, also in der Winter- und Frühjahrszeit, häufiger und schwerwiegender auftreten als bei warmen Temperaturen (Spelman T. et al., 2014). Dieser Zusammenhang wird auch für BSS von DIRKSEN (2006) und ROBERTS (1965) beschrieben.

In den unten aufgeführten Veröffentlichungen wird ausschließlich auf BSS und BSP eingegangen, da diese beiden Erkrankungen in vielerlei Hinsicht, insbesondere im klinischen Erscheinungsbild, starke Gemeinsamkeiten aufweisen und sich klinisch eindeutig von der dritten neuromuskulären spastischen Erkrankung beim Rind, dem Streukrampf, unterscheiden lassen. Zwar ist für alle drei Krankheiten die Ätiologie bis heute ungeklärt, jedoch wurde nur bei BSS und BSP eine genetische Komponente angenommen.

2.1.3. Möglicher Zusammenhang zwischen der Steilstellung des Sprunggelenks der Hintergliedmaße und der Bovinen Spastischen Parese

Für die Bovine Spastische Parese wurde in den vergangenen Jahrzehnten die Hypothese aufgestellt, dass Rinder mit einem vergrößerten Winkel des Sprunggelenks, also einer Steilstellung der Hintergliedmaße, Träger einer erblichen Prädisposition für BSP sein könnten, beziehungsweise die vergrößerte Winkelung der Hintergliedmaße ein phänotypisches Anzeichen für BSP sein könnte. Zwar wird in der Literatur von verschiedensten Versuchen zur Klärung dieser Verbindung berichtet, wobei hierzu direkte und indirekte Untersuchungs- und Messmethoden wie Winkelmessgeräte, Tarsalgoniometer, Röntgen- und Elektrodiagnostik eingesetzt wurden (Formston C. & Jones E. W., 1956; Hoeckstra P. & Mul C. N. M., 1962; Schmahlstieg R. & Mätzke U., 1962; Rieck G. W. & Leipold H. W., 1965; Browning G. F. et al., 1986), doch ist bis heute kein Zusammenhang bestätigt. Da für Zuchtbullen der Rasse Deutsches Holstein Daten der „Hinterbeinwinkelung“ standardmäßig erfasst werden und daher zur Verfügung stehen, wurden durch die Arbeitsgruppe Populationsgenomik des Veterinärwissenschaftlichen Departments der Tierärztlichen Fakultät der LMU verschiedene präliminäre genetische Kartierungsstudien, vor allem in BSP-Risikofamilien, durchgeführt. Bei einer ersten Kartierung des Zusammenhangs zwischen dem Merkmal „Hinterbeinwinkelung“ und BSP (mit mehr als 2000 Bullen) wurden nur schwache, nicht signifikante Loci im genetischen Material lokalisiert. Bei einer anschließenden Kartierung mit erweitertem Datenmaterial (zusätzliche Söhne aus Risikofamilien) fielen die Assoziationen der zuvor kartierten Loci mit der Hinterbeinwinkelung noch schwächer aus oder verschwanden völlig, was für ein unpräzise definiertes oder nicht genetisches Merkmal spricht (persönliche

Mitteilung I. Medugorac). Daher konnte auch diese Studie den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen BSP und dem Merkmal Hinterbeinwinkelung nicht erbringen. Auch für die Rasse Fleckvieh wird die Hinterbeinwinkelung erfasst. So hat die Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL) in den vergangenen zehn Jahren im Rahmen der linearen Nachzuchtbewertung die Sprunggelenkwinkelung aufgenommen und statistisch ausgewertet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Monitoring der Sprunggelenkwinkelung bei Rindern der Rasse Fleckvieh von ca. 40.000 Rindern/Jahr (LfL), welche für die Zuchtwertschätzung „Exterieur“ verwendet werden (Nachzuchtbewertung)

Jahr	Gesamte Anzahl Jungkühe	Sehr steile Sprunggelenkwinkelung	In %
2016	33.794	61	0,18
2015	38.763	71	0,18
2014	39.601	65	0,16
2013	41.177	74	0,18
2012	40.577	91	0,22
2011	41.135	68	0,17
2010	41.781	70	0,17
2009	40.479	61	0,15
2008	39.104	54	0,14
2007	40.066	67	0,17

Grundsätzlich sei zu erwähnen, dass trotz fehlender Bestätigung bis heute meist eine Verbindung des Phänotyps „Steilstellung der Hintergliedmaße“ und erblicher Träger von BSP in der Praxis angenommen wird. Die Daten des LfL könnten daher zukünftig für Studien im Fleckvieh genutzt werden, um diese Hypothese erneut zu testen.

III. ERGEBNISSE

1. Erstes Review

Bovine spastic paresis: A review of the genetic background and perspectives for the future



Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj

Review

Bovine spastic paresis: A review of the genetic background and perspectives for the future



Victoria Goeckmann, Sophie Rothhammer, Ivica Medugorac*

Chair of Animal Genetics and Husbandry, LMU Munich, Veterinärstr. 13, 80539 Munich, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 1 July 2016

Keywords:
Spastic paresis
Cattle
Hereditary diseases
Straight hock

ABSTRACT

Bovine spastic paresis (BSP) is a sporadic, progressive neuromuscular disease that is thought to affect all breeds of cattle. The disease manifests as a unilateral or bilateral hyperextension of the hind limb due to increased muscle tone or permanent spasm of mainly the gastrocnemius and/or the quadriceps muscle. Clinical signs only appear in rising, standing and moving animals, which is an important diagnostic feature. Although several medical treatments have been described, surgical procedures such as neurectomy or tenectomy are generally indicated. Even though complete recovery can be achieved, BSP-affected animals should not be used for breeding, since BSP is commonly considered a hereditary disease. The condition therefore negatively affects animal welfare, economics and breeding. When first described in 1922, BSP was already assumed to be heritable, and this assumption has been perpetuated by subsequent authors who have only discussed its possible modes of inheritance, which included monogenetic and polygenetic modes and gene–environment interactions. Besides some clinical aspects and the consideration of the tarsal joint angle as a BSP-correlated trait, this review mainly focuses on the assumed genetic aspects of BSP. Evaluation of the published literature demonstrates that to date, irrevocable proof for the assumed heritability of BSP is still missing. The assumption of heredity is further contradicted by known allele frequencies and incidences of proven hereditary diseases in cattle, such as arachnomelia or bovine spinal muscular atrophy. Consequently, future research is needed to determine the cause of spastic paresis. Procedures that will help test the null-hypothesis ('BSP is not hereditary') and possible modes of inheritance are discussed in this review.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Bovine spastic paresis (BSP) was first reported in 1922 by Hamoir and Wester (Wester, 1922; Dietz, 1971; Fankhauser et al., 1972; Touati et al., 2003; Vertenten, 2006). Hamoir (1922) described BSP as a contraction of the gastrocnemius muscle, the extensor of the tarsal joint, which was assumed to be a defect of the N. tibialis and the N. fibularis (Huskamp and Daniels, 1970; König and Liebich, 2001). Initially spastic paresis was referred to as 'contracted Achilles tendon', 'straight hock' and 'Elso heel' (Denniston et al., 1968). 'Elso II 34' was an elite East Friesian sire born in 1903, with an especially high breeding value for fat performance. Assuming the disease is heritable, Elso II 34 is said to be the sire of BSP in the Friesian breed (Wiesner, 1960; Rieck and Leipold, 1965). In 1932, Götze introduced the term 'spastic paresis', which has since been established in the literature and is now the commonly used term (Rosenberger, 1939).

Since the first description of BSP almost 100 years ago, several studies concentrating on the pathogenesis and aetiology of this disease have been conducted. Based on the results of these studies, most authors assumed a hereditary nature of BSP. Reliable evidence for the genetic basis of BSP, however, has not been found. Accordingly, BSP is considered as a defect of yet unknown status regarding possible Mendelian heredity in the OMIA database.¹

In addition to presenting an overview of clinical aspects (clinical signs, diagnosis, treatment), this manuscript aims to review the existing hypotheses of the potential causes of BSP. The main focus will be on different genetic hypotheses and the usefulness of the tarsal joint angle as a BSP-correlated trait. Moreover, future perspectives and general reflections concerning hereditary diseases in general, and particularly BSP itself, will be presented. These aspects will then be discussed in general comments on potential risks for hereditary diseases posed by the common practice of artificial insemination and in BSP-specific reflections opposing the heredity of

* Corresponding author.
E-mail address: Ivica.Medjugorac@gen.vetmed.uni-muenchen.de (I. Medugorac).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.07.001>

1090-0233/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

¹ See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. <http://omia.angis.org.au/> (OMIA 000928-9913; accessed 22 June 2016).

BSP. Furthermore, proposals for future research that might help resolve the cause of spastic paresis are presented.

Clinical aspects

BSP is a sporadic neuromuscular disease that is assumed to affect many, if not all, breeds of cattle (Götze, 1932; Formston and Jones, 1956; Wheat, 1960; van Gastel-Jansen and Frederik, 1962; Love and Weaver, 1963; Rasbach, 1963; Roberts, 1965; Bouckaert and De Moor, 1966; Leipold et al., 1967; Denniston et al., 1968; Gadgil et al., 1970; Arnault, 1983; Browning et al., 1986; Thomason and Beeman, 1987; Harper, 1993; Gentile, 2000; Vlamynck et al., 2000; Gentile et al., 2002; Gentile and Testoni, 2006; Miura et al., 2009; De Vlamynck et al., 2014). The disease mostly occurs at the age of 3–8 months and manifests itself in a progressive hyperextension of the hind limb(s) caused by spasms of certain muscles, especially the gastrocnemius and the quadriceps femoris muscle (Dirksen, 1970; Gentile, 2000; Touati et al., 2003; Gentile and Testoni, 2006). Due to different patterns of muscle involvement, some authors distinguish between BSP-G (gastrocnemius muscles), BSP-Q (quadriceps muscles) and BSP-M (mixed; quadriceps and/or other muscles) (Keith, 1981; Harper, 1993; Touati et al., 2003; Vertenten, 2006; De Vlamynck et al., 2014). Furthermore, clinical signs can be observed either unilaterally or bilaterally and, depending on their onset, are referred to as the 'early form' (Fig. 1) or the 'late form' of BSP. The early form, which is the more frequent type of BSP, occurs in calves <8 months old and can be treated by surgery. The late form manifests itself at 2–6 years of age (Rieck and Leipold, 1965; Dirksen et al., 2006). For economic reasons, it has been recommended that bilaterally affected animals with a bodyweight of at least 200–300 kg should not be treated surgically, but rather be slaughtered (Nuss, 1991).

As clinical signs only appear in rising, standing and moving, but never in recumbent animals, careful observation of the animal combined with palpation of the spastic muscles is crucial for the diagnosis of BSP. Additional diagnostic methods, more extensive descriptions of clinical signs and different hypotheses regarding pathogenesis are reviewed in De Vlamynck et al. (2014). Surgical treatments for BSP include total neurectomy, partial tibial neurectomy, triple tenotomy and triple tenectomy. The most commonly used treatment is tenotomy (Nuss, 1991; Dirksen et al., 2006), but



Fig. 1. Cattle with early form of bovine spastic paresis of the right hind limb. Spastic paresis with very mild clinical signs (left); spastic paresis with advanced clinical signs (right).

there are also descriptions of medical treatments, surgical methods and their success-rates in the literature (De Vlamynck et al., 2014). However, independent of any treatment success, animals affected by BSP should generally not be used for breeding (Dirksen, 1970). BSP thus not only causes economic damage but also losses in breeding animals (Vlachos, 1974; Koberg and Laiblin, 1988). Moreover, BSP is a serious animal welfare problem since BSP-affected animals experience considerable pain.

BSP: Arguments for heredity

Although definitive proof is lacking, heredity of BSP has been assumed almost throughout all the literature on the subject. Most authors, however, simply assume this without conducting their own heritability analyses (Schmahlstieg and Mätzke, 1962b; Roberts, 1965; Leipold et al., 1967; Baker, 1968; Matousková et al., 1972; Keith, 1981; van Huffel et al., 1986; De Vlamynck et al., 2014). Here we concentrate on publications that actually investigated the hereditary aspect of BSP and drew conclusions based on their own observations (see also Appendix: Supplementary material). Where obvious, deficiencies of the respective studies are discussed.

Most authors, particularly in Germany, share the opinion that the elite East Friesian sire Elso II 34 was the true originator of BSP (Baird et al., 1974; Dirksen et al., 2006). The large number of affected animals among the bull's offspring caused the Veterinary University of Hannover to start a breeding experiment using a selected descendant of this sire. In 1932, Götze published his first observations before the untimely death of the chosen bull, which led to the premature termination of the breeding experiment. He stated that spastic paresis could be caused hereditarily due to its familial occurrence and supported this theory with the example of several calves with spastic paresis, which were all descendants of a single sire that had been affected by spastic paresis that resolved following medical treatment. However, his conclusions were based on observations only and the number of affected calves was not reported. He specifically stated that his observations were not based on perfect pedigrees. Seven years later, Rosenberger (1939) confirmed the heredity assumption of Götze (1932) by means of herd book analysis. He supported his statement with pedigree certificates and with comparable breeding experiments in other species, in particular examinations of spastic paralysis in rabbits (Nachtseim, 1937). Similar to Götze (1932), Rosenberger (1939) did not mention the number of animals and/or pedigrees that were part of his herd book analysis. Rosenberger (1939) further extended the hypothesis of the hereditary nature of spastic paresis by assuming a recessive mode of inheritance.

Besides Elso II 34, Formston and Jones identified a second bull as the suspected origin of BSP, based on the pedigrees of groups of affected animals. The authors claimed that BSP in British cattle had its origin in the Schwarzbunt breed, especially in the Dutch Adema line of the bull 'Adema 197' (Formston and Jones, 1956; Köppe, 1956; Dawson, 1975).

Regarding pedigree analysis, it needs to be taken into consideration that at that time: (1) there was no genetic verification of paternity; (2) knowledge of genetics in general and specific knowledge on segregation analyses were very abstract; and (3) there were no computers for efficient analysis of large amounts of data. Thus, segregation analyses that included unaffected animals and their pedigrees were not possible (Hill and Knott, 1990). However, in order to prove that a distinct ancestor is more frequent in affected than in unaffected individuals, unaffected animals need to be considered.

Gadgil et al. (1970) observed five affected animals stemming from different farm sections of the Institute of Agriculture (Anand, Gujarat State, India) and suggested an autosomal recessive mode of inheritance with incomplete penetrance. He justified this hypothesis with the observation that the common ancestor of the affected bullocks

did not pass the disease to all his descendants and that cases of BSP occurred sporadically. Furthermore, affected animals showed an inbreeding coefficient of 12–17%, which led to a second hypothesis suggesting a multiple recessive gene (Gadgil et al., 1970). The observed animals in Gadgil et al.'s research were between 8 and 11 years of age and thus might have been affected by diseases other than BSP e.g. a phenotypically similar disease to BSP with a late onset, such as 'spastic syndrome' (Roberts, 1953).²

Unlike BSP, spastic syndrome is a chronic progressive disease with intermittent bilateral spasm of the pelvic limbs accompanied by kyphosis (De Lahunta, 1983; Sponenberg and VanVleck, 1985; Gentile and Testoni, 2006).

In contrast to pedigree analysis and case observations, extensive breeding experiments were only conducted by two authors (Dietz, 1971; Dawson, 1975). In 1971, Dietz published results of four different breeding experiments: (1) a high-risk mating of an affected bull with 41 of his own daughters resulted in 41 calves; all these offspring were free of BSP; (2) a high-risk mating of the same affected bull with 38 daughters of another affected bull resulted in 44 calves; only one male calf was affected by BSP; (3) a high-risk mating of another affected bull with 22 of his own daughters resulted in seven calves, all free of BSP; and (4) a high-risk mating of four affected bulls with eight affected cows resulted in eight calves; two female offspring were affected by BSP.

These results, which were similar to those of Gadgil et al. (1970), could not be explained by a simple recessive mode of inheritance which had already been assumed by Rosenberger (1939). Assuming an autosomal recessive pattern of inheritance, higher numbers of BSP cases would have been expected in all of the above-mentioned high-risk matings. In experimental design 4, for example, only affected offspring would have been expected. In risk matings 1 and 2, about 20 cases would have been expected statistically; however, only one case was observed. Dietz (1971) therefore argued that instead of a simple recessive mode of inheritance, his results suggested a penetrance of only 25% and allowed two further possible hypotheses: either BSP was caused by gene–environment interactions or by multifactorial inheritance.

Dawson (1975) also reported a high-risk mating experiment similar to the above-mentioned design that was performed by the Hampshire Cattle Breeders Society. A sire that was suspected to have passed the disease on to his descendants was mated to his 46 daughters, producing 44 calves. None of the descendants, however, were affected by spastic paresis. Dawson (1975) indicated that these breeding results did not allow accurate assessment of heredity of spastic paresis. Nevertheless, in agreement with Dietz (1971), he assumed that the spastic paresis gene is not simple recessive and that the disease has low heritability. Based on this, he suggested a genetic predisposition for spastic paresis with outbreaks caused by certain environmental conditions, i.e. gene–environment interactions (Dawson, 1975; Wijeratne, 1976).

Although the heredity of spastic paresis was mostly undisputed in the subsequent literature (Schmahlstieg and Mätzke, 1962b; Dietz, 1971; Hanset et al., 1993; Pariset et al., 2013), the mode of inheritance remained a point of discussion.

Besides these experiments, further literature based on infield observations stated that a gene–environment interaction should be taken into account (Stegenga, 1964, 1970; Gentile and Testoni, 2006). Gentile and Testoni (2006) examined 3220 Romagnola cattle and detected 19 (0.59%) male BSP cases. Overall, 999 of the 3220 examined Romagnola animals were kept in the Sillaro valley, of which nine (0.90%) were affected by BSP. Additionally, in a sample of about

150 Frisonas that were kept in the same valley, two heifers (approximately 1.33%) were affected by BSP. Moreover, the assumption of a gene–environment interaction was supported by observations of seasonal differences in the occurrence of BSP and in relation to maternal age (Stegenga, 1964, 1970).

Whether based on experimental matings or simple field observations, all aforementioned studies are characterised by one common feature. None of the authors doubted the heritability of BSP initially stated by Götze (1932) more than 80 years ago. Consequently, their studies only aimed to define the mode of inheritance and not to verify the heritability of BSP itself. However, a priori exclusion of the null hypothesis, i.e. no heritability, is automatically linked to subjective interpretation of the observed results.

Besides pedigree analyses and mating experiments, chromosomal and genomic analyses were also conducted to resolve the assumed genetic cause of BSP. In 1968, Denniston reported cytological chromosome analysis of peripheral blood lymphocytes of animals affected by BSP, but he did not find any changes in the karyotype. Since the beginning of the 21st century, scientists have aimed to identify putative genes involved in spastic paresis through microarray and genome analyses (Pariset et al., 2010). Results published in 2013 showed that 268 genes were differentially expressed between healthy and affected Romagnola animals. Based on these microarray analyses, defects in glycinergic synaptic transmission and calcium signalling proteins were suggested (Pariset et al., 2013). Similar to many other differential expression studies, there were difficulties concerning the choice of investigated tissue, developing phase and microarray library used for testing differential expression. Additionally, there are difficulties in distinguishing between cause and consequence effects. Finally, in 2014, a genome-wide association study carried out in German Fleckvieh identified eight single nucleotide polymorphisms (SNPs) on five chromosomes that were significantly associated with BSP. However, the same authors performed a confirmation study in an independent sample and were not able to verify their initial results (Schwarzenbacher and Pausch, 2014). Therefore, there is a high probability that the eight SNPs significantly associated with BSP were false positive results (Schwarzenbacher and Pausch, 2014; Schwarzenbacher, personal communication, 18 August 2014).

Summing up, it can be stated that a genetic cause for BSP has not been confirmed or excluded. Plausible patterns of inheritance comprise the hypothesis of one single gene with incomplete penetrance, the hypothesis of a polygenic mode of inheritance or the hypothesis of gene–environment interactions triggering the disease. Since none of these hypotheses have been proven, further experimental designs should not only test the null hypothesis (no genetic component) but also the above-mentioned three hypotheses and, when appropriate and necessary, possible further alternatives.

Although the heritability of BSP could not be confirmed unequivocally even by high-risk matings, there are occasional reports of bulls that have passed on the disease to their descendants with a frequency of >10% (Rosenberger, 1939; Vlachos, 1974; Hanset et al., 1993). One of these bulls was Adema 197, and another bull was described as frequently passing on the late form of BSP (Rosenberger, 1939; seven affected among 48 offspring). More recently (1993), a remarkably high frequency of 13% of the early-onset form among the offspring of a Belgian-Blue bull was reported (Hanset et al., 1993). Although, at least in some cases, exact numbers of affected animals were reported, there was no evidence that these animals were examined for additional similarities besides shared pedigrees (Rosenberger, 1939; Vlachos, 1974; Hanset et al., 1993). Simultaneously, Hanset et al. (1993) also observed calves sired by other Belgian-Blue bulls that were affected with a frequency of 1%. However, they did not describe whether the offspring of diverse bulls and/or affected calves were evenly distributed within the observed farms.

² See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMA. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. <http://omia.angis.org.au/> (OMIA 000929-9913; accessed 22 June 2016).

For many authors, bulls with high frequencies of affected offspring were the main reason to assume heritability for BSP. However, considering the most popular hypothesis of a recessive allele with incomplete penetrance and frequencies of more than 10% of affected offspring, the expected allele frequency within a population would be extremely high. Since even for recessive alleles with complete penetrance only one quarter of offspring from carrier to carrier matings are expected to be affected, the carrier frequency for cows mated to a carrier sire would have to be at least 40% (assuming 10% affected offspring; and >50% assuming 13% affected). Logically, for an allele with incomplete penetrance, the frequency would be even higher. Similarly high carrier frequencies within the population, however, contradict the mainly sporadic (see below) occurrence of BSP and thus raise the question of further possible aetiologies and/or phenocopies.

Another possible cause could be an independent dominant spontaneous mutation event with limited penetrance. However, in such a case an unaffected carrier bull would pass the disease allele to half its descendants. If there was limited penetrance, a large proportion of unaffected carrier offspring would exist that could pass the disease allele on to subsequent generations. Thus, an increase in BSP cases should be observable over time. Combining limited penetrance with the possibility of maternal or paternal imprinting would additionally complicate the determination of the mode of inheritance.

Further aetiological theories

As already discussed, many authors support the hypothesis that BSP is caused by some gene–environment interactions. All external factors that have been proposed as alternative or additional factors to heritability so far can roughly be divided into nutritional factors, environmental or individual factors, and other pathogenic agents.

Nutritional factors

Concerning nutritional factors, Bourke (1996) reported in-utero plant poisoning of the foetus resulting in hind limb paresis of calves similar to BSP. It was not possible to identify a specific plant associated with poisoning, but the author suspected feed contamination with neurotoxins or mycotoxins. Although this hypothesis has not been proven, increased numbers of animals affected by BSP seem to be associated with food quality and food ingredients in an individual agricultural economic year (Griffiths, 2005).

Further nutritional aspects discussed in the literature are possible deficiencies of trace elements, mainly of manganese. Bovines with proven manganese deficiency show clinical signs similar to BSP, e.g. increased angle of the hind limbs (Schmahlstieg and Mätzke, 1962a; Ledoux, 2001; Gentile and Testoni, 2006). However, according to the analyses of Schmahlstieg and Mätzke (1962a), a deficiency of manganese can be neglected as a possible cause of BSP, but confirmation of this finding is lacking. Possible deficiencies of other trace elements, such as Ca, P, Cu, Zn, Co, I, and Se, can also be found in the literature, but none of these were further explained or investigated (Gentile and Testoni, 2006). Furthermore, an imbalance of the Cu/Zn ratio was also described as a possible metabolic factor (Gentile and Testoni, 2006). However, as with other nutritional hypotheses, this has not been proven.

Concerning possible vitamin deficiencies, literature reports are mainly restricted to vitamins A and C (Ledoux, 2001; Gentile and Testoni, 2006). The seasonally dependent frequency of spastic paresis cases could be related to the seasonally varying supply with vitamin A, for example during periods in the stable.

Environmental and individual factors

In the literature, different approaches to investigate external factors possibly related to an outbreak of BSP in specific animals are described. While some approaches address the mother of the affected calves, other approaches address the affected calf itself.

Concerning the frequency of occurrence of BSP among calves born to cows of different ages, Stegenga published results suggesting that calves born to heifers are less frequently affected by BSP than calves born to cows. He also observed a higher incidence of BSP in calves born in autumn (Stegenga, 1964, 1970).

An examination of Simmental calves suggested a sex-linked factor, as mainly female calves were affected and there were no cases among bull calves (Griffiths, 2005). However, in 1983, Arnault observed the opposite in Charolais; there was a higher frequency of spastic paresis among male calves and it was assumed that this was due to more rapid growth in males (Ledoux, 2001). As with nutritional factors, these studies were based on a few case reports only and have not been confirmed (Stegenga, 1964, 1970; Ledoux, 2001; Griffiths, 2005).

Other pathogenic agents

In accordance with their observations and investigations of individual BSP cases, some authors have suggested that BSP might result from an infectious disease. In this context, Ledoux (2001), for example, reported a case of sarcosporidiosis and eosinophilic vasculitis, while Baird et al. (1974) reported that calves with BSP had been affected by a non-suppurative encephalitis prior to the first clinical signs of BSP, which implicated possible viral infection. However, both observations are based on a few case reports and, therefore, are likely to have limited generalisability.

Additional hypotheses concerning the cause of BSP were based exclusively on similarities to transmissible spongiform encephalopathies (TSE), including bovine spongiform encephalopathy (BSE). Both BSP and BSE can be treated at the early stages with lithium and tryptophan (Arnault, 1983; Ledoux, 2001, 2004). This observation suggests common metabolic pathways for BSP and TSE and leads to the assumption that both diseases might also be caused by the same infectious agents, namely prions (Arnault, 1991; Ledoux, 2004). This hypothesis is disputable, as TSE prevalence has shown a strong and continuous decline across Europe since 2001, demonstrating the efficacy of prevention measures, e.g. elimination of prions from the cattle food chain (Maurella et al., 2013). A prevalence trend has not been observed for BSP over the same time period.

Relationship between the increased angle of the tarsal joint and spastic paresis

It has been suggested that animals with an increased angle of the tarsal joint might be carriers of a hereditary disposition for BSP, implying that an increased angle of the hind limbs might be an expression of a heterozygous disposition for BSP. With this in mind, several authors have investigated potential connections between the increased angle of the hind limbs and BSP. In order to identify the carriers of spastic paresis and to obtain an early diagnosis, they developed and tested different examination and measuring methods. In livestock breeding where elite bulls are supposed to be able to mate without restrictions for as long as possible, increased angles of the tarsal joint are a common problem (Formston and Jones, 1956; Schalk and Hoeckstra, 1959; Hoeckstra and Mul, 1962; Schmahlstieg and Mätzke, 1962b; Rieck and Leipold, 1965). The correct angle of the hind limbs between crus and metatarsus is between 140° and 150° (Rieck and Leipold, 1965). The applied direct and indirect measuring methods used angle measuring devices, tarsal goniometers and X-ray and electrodiagnostics. X-ray diagnoses and examinations

using direct and indirect measuring methods were unable to demonstrate any clear evidence of correlations with BSP with respect to disease disposition or early states of spastic paresis. Both animals affected by BSP and animals that did not have the disease and were not suspected carriers had angles greater than 158° (Schmahlstieg and Mätzke, 1962b; Rieck and Leipold, 1965; Browning et al., 1986). In summary, increased angle of the hind limbs could not be confirmed as a well-correlated trait for BSP. However, especially in the case of a polygenic mode of inheritance of BSP, the angle of the hind limbs might nevertheless be an indicator for at least one of the hereditary components of BSP, although there is limited evidence for this theory. Interestingly, among the affected offspring of the Belgian-Blue, Hanset et al. (1993) found a very high percentage (55%) of calves with a single bull as the maternal grandfather or great-grandfather; the descendants of this bull were known for 'straight hocks'.

With regard to the absence of confirmation of a correlation between straight hocks and BSP, it should be noted that early studies conducted between 1965 and 1986 did not have the benefit of modern statistical tools for covariance analyses, they reported quite limited data from animals with clinical histories pertaining to both straight hocks and BSP. Therefore, these results should be confirmed by conducting new studies using up-to-date methods. For this purpose, numerous and easily accessible estimated breeding values (EBVs) of the trait 'rear leg set (side view)', which corresponds to the angle of the tarsal joint, could be tested for suitability as a possible BSP-correlated trait.

Further perspectives

Potential threats

To date, a genetic cause for BSP has not been proven. However, almost all investigators to date have considered BSP a hereditary disease and tried to support this hypothesis by field data or risk matings. Assuming that BSP is hereditary raises the question of the potential threat this disease poses to current animal breeding practices. The bull ELSO was in use before the advent of artificial insemination during the 1960s. Depending on the inheritance pattern, a carrier would pass predispositions to the disease (in various combinations) to half of his descendants. The Holstein bull 'Clown', for example, was born in 1989 and remained in continuous use until his 15th year, thereby producing about 500,000 straws (Busch and Waberski, 2007). Such bulls spread each of their chromosomes enormously. Even more impressive is the Holstein bull 'O-Man', born in 1998. In Interbull-list (2013/12), which includes the 48,096 most relevant Holstein bulls, there are 904 O-Man sons. Sorting this list by milk value, i.e. the most relevant trait of this dairy breed, 56 of the top 100 breeding bulls were sons ($n = 33$) or maternal grandsons ($n = 23$) of O-Man. Moreover, O-Man himself can be found at position 67 of this top list. For a few individual top O-Man sons, the late form of BSP was reported. Concerning the neither proven nor rejected correlation between the angle of the tarsal joint and BSP, O-Man shows an EBV for rear leg set (side view) of 87 and therefore scores more than one standard deviation (12 EBV points) below the average (100 points) EBV for rear leg set (side view). As mentioned above, one third ($n = 33$) of the top 100 Holstein bulls are O-Man sons with the O-Man son 'Snowman' ranking first in this list. Interestingly, Snowman shows the lowest EBV (82 points) for rear leg set (side view) of all top 100 bulls and was taken out of service at a young age (approximately 3 years), despite having the best EBV for the main trait (milk value).

Irrespective of EBVs, it is obvious that successful AI bulls like O-Man could pass a recessive disease allele to millions of individuals (directly and indirectly by carrier sons). O-Man, for example, is

carrier of the Holstein Haplotype 3 (HH3³) that harbours a mutation causing embryonic death (Daetwyler et al., 2014) caused by inappropriate regulation of chromosome condensation and insufficient stability during mitosis. The nature of this mutation restricts damage just to the very early stages of embryonic development and thus only impacts fertility. A group of similar genetic defects that are invisible at first glance is known as inbreeding depression. Supposing an elite bull like O-Man was carrier of a late-onset disease such as the recessive disease Weaver syndrome (Leipold et al., 1973; Kunz et al., 2016),⁴ we would expect an enormous increase in prevalence of this disease four to five generations later, i.e. when the founder's descendants are mated. Unlike HH3, diseases with late onset cause higher direct and indirect costs due to culling of adult animals. Although the late-onset disease BSP is not inherited in a simple recessive manner like Weaver, it is nevertheless extremely important to determine whether a genetic component is involved in BSP and, if so, to map the genetic cause and ensure genomic selection against it to secure future cattle breeding.

Reflections opposing a heritable cause for BSP

Some conclusions can be drawn that at least challenge a heritable cause for BSP. The genetic hypothesis was established by observations and mating experiments carried out in the 1930s and has been adopted by most authors investigating this disease since the 1950s. These analyses cannot be compared with modern segregation and linkage analyses (e.g. the methods implemented in the program package *Lora*; Heath, 1997), which consider complex relationships between affected and disease-free animals and test various modes of inheritance (MOI) such as diallelic, multiallelic and multilocus MOI (Rosenthal and Wijsman, 2010). In such analyses, the likelihoods of different models representing various MOI are compared to the likelihood of the null hypothesis model, i.e. a model including only environmental factors and a relationship matrix. The time component should thus be considered in any critical reflection of previous studies. Most of these studies were performed in times before powerful statistical and computing tools were available and they all ignore the null hypothesis (i.e. the absence of any genetic component).

Depending on the frequency of disease alleles in a population or breed, the application of modern reproductive techniques in cattle breeding probably leads to an increase in prevalence between one and four to five generations after intensive use of a carrier bull in AI. For example, Arachnomelia syndrome in Fleckvieh cattle (Drögemüller et al., 2010)⁵ increased in prevalence just one generation after AI usage of the carrier bull 'Rommel' (Buitkamp et al., 2008). This was due to a combination of exaggerated AI usage of this carrier bull and a relatively high frequency (3.32%) of the disease allele in the population. By contrast, the prevalence of bovine spinal muscular atrophy (Elhamidi et al., 1989)⁶ in European Braunvieh cattle increased four to five generations after the disease was introduced into the population by the imported American Brown Swiss founder bull 'Meadow View Destiny' (Medugorac et al., 2003). This

³ See: Holstein Association USA Inc., 2015. Bulls' status for haplotypes impacting fertility. <http://www.holsteinusa.com/pdf/haplotype/hapbulcarriers.pdf> (accessed 22 June 2016).

⁴ See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. [http://omia.angis.org.au/\(OMIA 000827-9913](http://omia.angis.org.au/(OMIA%2000827-9913)); accessed 22 June 2016).

⁵ See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. [http://omia.angis.org.au/\(OMIA 001541-9913](http://omia.angis.org.au/(OMIA%2001541-9913)); accessed 22 June 2016).

⁶ See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. [http://omia.angis.org.au/\(OMIA 000939-9913](http://omia.angis.org.au/(OMIA%2000939-9913)); accessed 22 June 2016).

was due to the complete absence of the disease allele in the European population before the intensive use of the imported founder, i.e. the frequency of the disease allele was 0.0. Moreover, in order to omit inbreeding, Braunvieh breeders had mated the founder's carrier descendants just four to five generations after the introduction of the disease allele into the population. Consequently, a high prevalence of the previously unknown syndrome was observed, with a delay of 20 years after the importation event.

Although confirmed prevalence figures for BSP are not available, at least in part due to inadequate recording of BSP cases, frequencies of 0.9% (Gentile et al., 2002) and 0.1% (Ledoux, 2001) are assumed in the literature for different cattle populations. However, even assuming the lowest reported prevalence of 0.1% for a simple recessive allele that did not require other triggering factors, the frequency of the disease allele would be 3.16% and the frequency of carriers is estimated to be 6.12%. An allele frequency of 3.16% is comparable to that observed for arachnomelia in the Fleckvieh population. Consequently, increases in BSP prevalence would be expected just one generation after intensive AI usage of a carrier bull. This is based on the latent presence of the disease over the last century in various cattle breeds, i.e. the predisposition should be evenly distributed among various cattle populations. However, to our knowledge, no periodic increases in prevalence have been observed in cattle populations over the last few decades. There are three possible explanations for this: (1) there has not been a single top carrier AI bull within the 50 years (since the advent of AI in the 1960s); (2) because of missing records, a small increase in prevalence was not detected; or (3) there is no genetic component in BSP. Given the prevalence of disease, it is questionable that there has never been a BSP carrier bull among the top AI bulls. Continuing the example of 0.1% of prevalence, a carrier bull would be mated to a carrier cow with an estimated frequency of 6.12%. For a top bull with 50,000 descendants, there would be 3000 high-risk matings. Assuming that carrier sons of this bull become top AI bulls themselves, the defective allele would spread even more dramatically. Of course, the prevalence of a disease is affected by its MOI and if additional environmental factors or incomplete penetrance instead of a purely genetic MOI is assumed, the number of affected animals would be further reduced. In such cases, however, the frequency of animals carrying the disease predisposition is expected to be much higher than the disease prevalence, since cases only represent a fraction of the genetically mediated sensitivity to a particular environment, rather than all of the BSP-homozygous animals. This effect, in turn, could compensate for the effects of environment or penetrance, at least in part. Assuming a penetrance of 25% as Dietz (1971) did, based on breeding experiments, a prevalence of 0.1% would correspond to 0.4% of homozygous animals and almost 12% of carriers in the population. Thus, for a top bull with 50,000 descendants, about 1500 BSP-homozygous animals including 370 actual cases could be assumed. Based on these calculations, the possibility of BSP not being influenced by genetic aspects should be tested first and this null hypothesis should be taken as a matter of course in future research.

Proposals for future research

Accurate recordings of BSP cases by breeding associations should form the basis of future research. Veterinarians, who are among the first to diagnose the disease, should therefore be encouraged to report all cases. Reported data should include the exact variant of the BSP type (early vs. late; unilateral vs. bilateral; BSP-G vs. BSP-Q vs. BSP-M) to facilitate variant-specific analyses. This is extremely important, as it is unclear whether the different manifestations of BSP share the same cause (Leipold et al., 1967). MOI and/or causes of BSP might even differ between breeds, as was reported for arachnomelia, an autosomal recessive disease in Fleckvieh and Braunvieh cattle (Rieck

and Leipold, 1965; Buitkamp et al., 2009; Drögemüller et al., 2009).⁷ Although affected animals of both breeds show exactly the same phenotype and an identical MOI, two different mutations were identified in genes that are part of the same pathway (Drögemüller et al., 2009; Buitkamp et al., 2011). Thus, a similar but more complex scenario could be possible for BSP, where phenotypes are less uniform than those for arachnomelia. Combining affected individuals with heterogeneous causes into one study would therefore result in incorrect mapping or an inability to perform mapping. Moreover, the possibility that some forms of BSP are hereditary, while others are not heritable and only represent phenocopies, should be taken into account. This will only be possible if data about different BSP types and their environmental factors are recorded.

Since the investigation of the heritability of BSP is most important for future cattle breeding, blood or tissue samples for DNA extraction should also be collected from affected animals in response to case reports by veterinarians. These data and samples should then be used for segregation and linkage analyses in oligogenic models to verify the existence of loci associated with BSP. A series of various models considering further pathogens, nutritional, environmental and individual factors will only be possible if precise records of phenotype and environment are collected. Such differential diagnoses are an essential prerequisite for successful state-of-the-art genetic studies involving whole genome or exome sequencing.

Conclusions

BSP is a heterogeneous neuromuscular disease associated with unilateral or bilateral hyperextension of the hind limbs, and is further differentiated by the age of onset (early and late forms) and the affected muscles (BSP-G vs. BSP-Q vs. BSP-M). BSP was first described in 1922, but despite some indications supporting a genetic cause, formal testing of the mode of inheritance has not yet been performed, so the assumption of a genetic cause has not been confirmed or disproven. Considering the results of previous studies, a polygenic mode of inheritance or a gene–environment interaction remains possible. There are also potential causal links with environmental and nutritional factors, as yet undefined individual factors, or pathogenic agents. The hypothesis that an increased angle of the hind limbs might be an indicator of a hereditary predisposition to BSP had not been proven. Despite extensive research in this field, a definitive cause for BSP has not been determined. Well designed, prospective, controlled studies, which collect accurate data on disease type, individual and environmental parameters, are required to determine the cause of this important disease, and form the basis for breeding recommendations in cattle.

Conflict of interest statement

None of the authors of this paper has a financial or personal relationship with other people or organisations that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Dr. M. Feist from the Clinic for Ruminants (LMU Munich) for providing pictures of the BSP-affected calves. Moreover, we thank E. Kunz for proofreading.

⁷ See: Online Mendelian Inheritance in Animals, OMA. Faculty of Veterinary Science, University of Sydney. <http://omia.angis.org.au/> (OMIA 000059-9913; accessed 22 June 2016).

Appendix: Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at doi:10.1016/j.tvjl.2016.07.001.

References

- Arnault, G., 1983. Bovine spastic paresis. An epidemiologic, clinical and therapeutic study in a charolais practice in France. Efficacy of lithium therapy. *Bovine Practitioner* 18, 236–240.
- Arnault, G., 1991. Parésis spastique bovine et encéphalopathies spongiformes subaiguës: Comparaisons, hypothèses, suggestions d'expérimentation, bulletin vétérinaire pratique - Société Vétérinaire Pratique de France 75, 339–353.
- Baird, J.D., Johnston, K.G., Hartley, W.J., 1974. Spastic paresis in Friesian calves. *Australian Veterinary Journal* 50, 239–245.
- Baker, A.A., 1968. A progressive spastic syndrome in cattle. *Australian Veterinary Journal* 44, 393.
- Bouckaert, J.H., De Moor, A., 1966. Treatment of spastic paralysis in cattle: Improved de-nerivation technique of the gastrocnemius muscle and post-operative course. *Veterinary Record* 79, 226–229.
- Bourke, C.A., 1996. Bovine asymmetric hind limb paresis, a presumptive in-utero plant poisoning. *Australian Veterinary Journal* 74, 42–45.
- Browning, G.F., Rawlinson, R.J., Begg, A.P., 1986. Spastic paresis in a Poll Hereford heifer. *Australian Veterinary Journal* 63, 367–369.
- Buitkamp, J., Luntz, B., Emmerling, R., Reichenbach, H.D., Weppert, M., Schade, B., Meier, N., Götz, K.U., 2008. Syndrome of arachnomelia in Simmental cattle. *BMC Veterinary Research* 4, 39.
- Buitkamp, J., Kühn, C., Semmer, J., Götz, K.U., 2009. Assignment of the locus for arachnomelia syndrome to bovine chromosome 23 in Simmental cattle. *Animal Genetics* 40, 894–899.
- Buitkamp, J., Semmer, J., Götz, K.U., 2011. Arachnomelia syndrome in Simmental cattle is caused by a homozygous 2-bp deletion in the molybdenum cofactor synthesis step 1 gene (MOC1). *BMC Genetics* 12, 11.
- Busch, W., Waberski, D., 2007. Künstliche Besamung bei Haus- und Nutztieren. Schattauer Verlag, Stuttgart, p. 25.
- Dawson, P.L., 1975. The economic aspect of spastic paresis of the hind legs of Friesian cattle. *Veterinary Record* 97, 432–433.
- Daetwyler, H.D., Capitan, A., Pausch, H., Stothard, P., Van Binsbergen, R., Brondum, R.F., Liao, X., Djari, A., Rodriguez, S.C., Grohs, C., 2014. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. *Nature genetics* 46, 858–865.
- De Lahunta, A., 1983. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* WB Saunders, 2nd Ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia, pp. 147–148, 175–176.
- De Vlaminck, C., Pille, F., Vlaminck, L., 2014. Bovine spastic paresis: Current knowledge and scientific voids. *The Veterinary Journal* 202, 229–235.
- Denniston, J.C., Shive, R.J., Friedli, U., Boucher, W.B., 1968. Spastic paresis syndrome in calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 152, 1138.
- Dietz, O., 1971. Die spastische Paresis der Hintergliedmassen des Rindes. I. Mitt. Vorkommen, ökonomische Bedeutung und Vererbung. *Monatshefte für Veterinärmedizin* 26, 17–24.
- Dirksen, G., 1970. Bewegungsapparat. In: Rosenberger, G. (Ed.), *Krankheiten des Rindes*. Parey, Berlin, Hamburg.
- Dirksen, G., Gründer, H.-D., Stöber, M., 2006. *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Parey, Stuttgart.
- Drögemüller, C., Rossi, M., Gentile, A., Testoni, S., Jörg, H., Stranzinger, G., Drögemüller, M., Glowatzki-Mullis, M.L., Leeb, T., 2009. Arachnomelia in Brown Swiss cattle maps to chromosome 5. *Mammalian Genome* 20, 53–59.
- Drögemüller, C., Tetens, J., Sigurdsson, S., Gentile, A., Testoni, S., Lindblad-Toh, K., Leeb, T., 2010. Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development. *PLoS Genetics* 6, e1001079.
- Elhamidi, M., Leipold, H.W., Vestweber, J.G.E., Saperstein, G., 1989. Spinal muscular atrophy in Brown Swiss calves. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, Reihe A, 36, 731–738.
- Fankhauser, R., Fatzer, R., Frauchiger, E., 1972. Bemerkungen zur spastischen Paresis des Rindes. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 114, 24–27.
- Formston, C., Jones, E.W., 1956. A spastic form of lameness in Friesian cattle. *Veterinary Record* 68, 624–627.
- Gadgil, B.A., Agarwal, S.P., Patel, U.G., 1970. Spastic paresis in adult Indian cattle. *Veterinary Record* 86, 694–697.
- Gentile, A., 2000. Bovine spastic paresis: An old but still not well known disease. In: *Proceedings of the 2nd Middle-European Congress for Buiatrics*, Vysoké Tatry, Slovakia, pp. 20–22.
- Gentile, A., Testoni, S., 2006. Inherited disorders of cattle: A selected review. *Slovenian Veterinary Research* 43, 17–29.
- Gentile, A., Pittoni, S., Bergamini, P.F., 2002. La Paresi Spastica nel bovino di razza Romagnola. *Atti della Società Italiana Buiatrica* 34, 191–198.
- Götze, R., 1932. Spastische Paresis der hinteren Extremität bei Kälber und Jungtieren. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 40, 197–200.
- Griffiths, I.B., 2005. Spastic paresis in calves. *Veterinary Record* 156, 786–787.
- Hamoir, J., 1922. La contracture des muscles jumeaux chez le bœuf. *Echo Vét* 51, 163–175.
- Hanset, R., Serteyn, D., Grobet, L., Michaux, C., 1993. La paresie spastique des gastrocnémiens et son hérédité. In: *Annales de Médecine Vétérinaire*.
- Harper, P.A.W., 1993. Spastic paresis in Brahman crossbred cattle. *Australian Veterinary Journal* 70, 456–457.
- Heath, S.C., 1997. Markov chain Monte Carlo segregation and linkage analysis for oligogenic models. *American Journal of Human Genetics* 61, 748–760.
- Hill, W.G., Knott, S., 1990. Identification of genes with large effects. In: Gianola, D., Hammond, K. (Eds.), *Advances in Statistical Methods for Genetic Improvement of Livestock*, vol. 18. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 477–494.
- Hoekstra, P., Mul, C.N.M., 1962. De meting van de spronggewrichtshoek bij het rund, toegepast op stieren en afstammings groepen. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 87, 95–105.
- Huskamp, B., Daniels, H., 1970. Die Behandlung der spastischen Paresis des Kalbes durch Denervation des M. gastrocnemius nach DE MOOR. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 77, 28–31.
- Keith, J.R., 1981. Spastic paresis in beef and dairy cattle. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician* : VM, SAC 76, 1043–1047.
- Koberg, J., Laiblin, C., 1988. Komplikationen bei der Neurektomie des N.tibialis zur Behandlung der spastischen Paresis des Rindes und deren Vermeidung. 15. Weltkongress für Buatrik 2, 1117–1123.
- König, H.E., Liebich, H.-G., 2001. *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer Verlag, Stuttgart.
- Köppe, A., 1956. Züchterische Probleme der deutschen Schwarzbuntzucht in den letzten 50 Jahren. Sonderdruck in: *Zeitschriften der deutschen Tierzucht "1956"*. *British Friesian Journal* 38, 214.
- Kunz, E., Rothhammer, S., Pausch, H., Schwarzenbacher, H., Seefried, F.R., Matiassek, K., Seichter, D., Russ, I., Fries, R., Medugorac, I., 2016. Confirmation of a non-synonymous SNP in PNLPA8 as a candidate causal mutation for Weaver syndrome in Brown Swiss cattle. *Genetic Selection Evolution* 48, 21.
- Ledoux, J.M., 2001. Bovine spastic paresis: Etiological hypotheses. *Medical Hypotheses* 57, 573–579.
- Ledoux, J.M., 2004. Hypothesis of interference to superinfection between bovine spastic paresis and bovine spongiform encephalopathy; suggestions for experimentation, theoretical and practical interest. *Medical Hypotheses* 62, 346–353.
- Leipold, H.W., Huston, K., Guffy, M.M., Noordsy, J.L., 1967. Spastic paresis in beef shorthorn cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 151, 598–601.
- Leipold, H.W., Blaugh, B., Huston, K., Edgerly, C.G., Hibbs, C.M., 1973. Weaver syndrome in Brown Swiss cattle: Clinical signs and pathology. *Veterinary medicine, small animal clinician* : VM, SAC 68, 645–647.
- Love, J., Weaver, A.D., 1963. Spastic paresis in a crossbred shorthorn steer. *Veterinary Record* 75, 394–396.
- Matoušková, O., Lojda, L., Stavíková, M., 1972. Heritability of the position of the hindlimbs in tarsal angles in the Czech Pied cattle in relation to spastic paresis. *Veterinární Medicína* 17, 159.
- Maurella, C., Casalone, C., Iuliani, B., Caramelli, M., 2013. Bovine spongiform encephalopathy: History and diagnosis of a decreasing epidemic. In: *Food Borne Viruses and Prions and Their Significance for Public Health*, Wageningen Academic Publishers, Turin, p. 275.
- Medugorac, I., Kemter, J., Russ, I., Pietrowski, D., Nüske, S., Reichenbach, H.-D., Schmahl, W., Förster, M., 2003. Mapping of the bovine spinal muscular atrophy locus to Chromosome 24. *Mammalian Genome* 14, 383–391.
- Miura, M., Fukuda, N., Ueki, A., Ikegaya, A., Ikeda, A., Anan, T., Takehana, K., Yamaguchi, E., Kim, D., Sato, S., 2009. Spastic paresis in a Japanese Black calf. *Japanese Journal of Veterinary Clinics* 32, 8–11.
- Nachtsheim, H., 1937. Erbpathologische Untersuchungen am Kaninchen. *Molecular and General Genetics* MGG 73, 463–466.
- Nuss, K., 1991. Clinical case. Young Fleckvieh bull, 6 months old. *Tierärztliche Praxis* 19, 465, 567–468.
- Pariset, L., Cappuccio, I., Savarese, M.C., Gentile, A., Ajmone-Marsan, P., Valentini, A., 2010. Identification of putative genes involved in bovine spastic paresis through microarray analysis. *Italian Journal of Animal Science* 6, 183.
- Pariset, L., Bongiorno, S., Bueno, S., Gruber, C.E., Prosperini, G., Chillemi, G., Bicogna, S., Gentile, A., Valentini, A., 2013. Microarray gene expression profiling of neural tissues in bovine spastic paresis. *BMC Veterinary Research* 9, 122.
- Rasbach, N.O., 1963. Spastic paresis of the hind limbs of the offspring from bulls of the Red Danish milk breed. In: *Proceedings of 9th Nordic Veterinary Congress*, Copenhagen, Denmark, 4–7 July 1962, p. 519.
- Rieck, G.W., Leipold, H.W., 1965. Untersuchungen über die pathogenetischen Beziehungen der Steilstellung der Hintergliedmaßen beim Rind zur spastischen Paresis. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, Reihe A, 12, 559–579.
- Roberts, S.J., 1953. A spastic syndrome in cattle. *The Cornell Veterinarian* 43, 380–388.
- Roberts, S.J., 1965. Hereditary spastic diseases affecting cattle in New York State. *The Cornell Veterinarian* 55, 637.
- Rosenberger, G., 1939. Späterkrankungen an spastischer Paresis der Hintergliedmaßen beim Rind. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 47, 18–23.
- Rosenthal, E.A., Wijsman, E.M., 2010. Joint linkage and segregation analysis under multiallelic trait inheritance: Simplifying interpretations for complex traits. *Genetic Epidemiology* 34, 344–353.
- Schalk, C., Hoekstra, P., 1959. Oriënterend onderzoek naar het voorkomen van steilheid in de spronggewrichten bij Nederlandse runderen. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 84, 927–934.
- Schmahlstieg, R., Mätzke, U., 1962a. Untersuchungen zur Klärung des Sitzes, der Ätiologie und Erbllichkeit der Spastischen Paresis des Rindes: 2. Mitteilung Manganversorgung bei gesunden und an Spastischer Paresis erkrankten Tieren. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*, Reihe A, 9, 507–519.

- Schmalstieg, R., Mätzke, U., 1962b. Untersuchungen zur Klärung des Sitzes, der Ätiologie und Erblichkeit der Spastischen Parese des Rindes; 1. Mitteilung: Die Prüfung der Akkommodabilität der Strecker des Sprung- und Kniegelenks. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A. 9, 12–45.
- Schwarzenbacher, H., Pausch, H., 2014. Bovine spastic paresis: A genome-wide study in Fleckvieh. In: 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Vancouver, Canada.
- Sponenberg, D.P., Vanvleck, L.D., 1985. The genetics of the spastic syndrome in dairy bulls. *Veterinary Medicine (USA)* 80, 92–94.
- Stegenga, T., 1964. Angeboren afwijkingen bij rundvee. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 89, 286–293.
- Stegenga, T., 1970. Kongenitale Mißbildungen beim Rind – Ursachen und Maßnahmen. *Reproduction in Domestic Animals* 5, 4–11.
- Thomason, K.J., Beeman, K.B., 1987. Spastic paresis in Gelbvieh calves: An examination of two calves. *Veterinary Medicine* 82, 548–553, 629.
- Touati, K., Gangl, M., Grulke, S., Peters, F., Serteyn, D., 2003. La parésie spastique du quadriceps fémoral: Une nouvelle entité clinique chez le veau de race Blanc Bleu Belge. *Annales de Médecine Vétérinaire* 147, 261–265.
- van Gestel-Jansen, A., Frederik, G.H., 1962. Pathological changes in the tarsi of cattle suffering from paresis spastica, examined by means of X-rays. *Veterinary Record* 74, 1260–1263.
- van Huffel, X., de Moor, A., Lampo, P., 1986. Bovine spastic paresis: genetic and environmental factors. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (Belgium)*.
- Vertenten, G., 2006. Recente evolutie van spastische parese bij het kalf. *Het Dierenartsen Weekblad* 44, 14–17.
- Vlachos, C., 1974. Die Spastische Parese als Ursache des Zuchtausschlusses der Besamungsbullen an der Besamungs- und Forschungs- Station für Tierzucht Diavata- Thessaloniki. *Buiatria* 6, 226–232.
- Vlaminck, L., De Moor, A., Martens, A., Steenhaut, M., Gasthuys, F., Desmet, P., Van Branteghem, L., 2000. Partial tibial neurectomy in 113 Belgian blue calves with spastic paresis. *The Veterinary Record* 147, 16–19.
- Wester, J., 1922. Lahmheiten bei Kühen. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 33, 425–428.
- Wheat, J.D., 1960. Spastic lameness of the hindlimbs of an Aberdeen Angus heifer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 137, 659–660.
- Wiesner, E., 1960. Erbschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere. Gustav Fischer Verlag, Jena, pp. 79–81.
- Wijeratne, W.V., 1976. Heritability of spastic paresis. *Veterinary Record* 98, 139–140.

2. Zweites Review

Bovine Spastic Syndrome: A review

Bovine spastic syndrome: a review

Victoria Goeckmann, Sophie Rothammer, Ivica Medugorac

Bovine spastic syndrome (BSS) was described for the first time in 1941. The disease occurs in various—maybe even all—cattle breeds and is a chronic-progressive neuromuscular disorder that commonly affects cattle of at least three years of age. Typical clinical signs of the disease are clonic-tonic cramps of the hindlimbs that occur in attacks. Since BSS does not recover, affected animals can only be treated symptomatically by improving welfare conditions and management factors, or with physical therapy or drugs. Although still not irrevocably proven, BSS is assumed to be a hereditary disease. Therefore, affected animals should be excluded from breeding, which negatively affects economics and breeding. Besides epidemiology, clinical signs, aetiopathogenesis, diagnosis and treatment, this review discusses genetic aspects and differences to the similar disease bovine spastic paresis. Furthermore, this review also picks up the discussion on possible parallels between human multiple sclerosis and BSS as a further interesting aspect, which might be of great interest for future research.

Introduction

Bovine spastic syndrome (BSS) and bovine spastic paresis (BSP) are two spastic conditions affecting cattle.¹ In 1970, BSP (already reviewed by De Vlaminck *et al* and Goeckmann *et al*) was reported as relatively uncommon, while spastic syndrome was quite common and increasing in frequency.^{2–4} BSS was published in the literature for the first time in 1941 by Frauchiger and Hofmann in Germany and Switzerland. In this initial period, spastic syndrome was referred to as 'Krämpfigkeit des Rindes' (ie, crampiness of cattle). It was assumed to be a probable hereditary disease of the CNS that usually affects older cattle and that is characterised by the spastic contraction of the muscles of one or both hindlegs, the back, and eventually the entire body. These cramps last from several seconds to a few minutes or longer, and then suddenly cease.^{5–7} Nowadays, there are different synonyms for spastic syndrome, including cramps, barn cramps, barn paralysis, crampy, crampiness, spasticity, (inherited) periodic spasticity, stretches, paralysis, posterior paralysis, progressive posterior paralysis, strek, neuromuscular spasticity, spastic form of lameness and paramyoclonia posterior (refs^{5 8–16} and summarised in Neustaeter). In German-speaking regions, the terms 'Krämpfigkeit', 'Gliedersucht' and

'Stallkrampf' are quite commonly used as synonyms for the more internationally used terms 'spastic syndrome' or 'crampy'. In 2006, Dirksen *et al* added to the initial description that BSS is a *chronic-progressive* neuromuscular disorder of older cattle that manifests itself in *recurrent* attacks of *reversible* clonic and tonic muscular cramps at the hindlimbs.¹⁶

In addition to the epidemiological and clinical aspects (clinical signs, aetiopathogenesis, diagnosis, treatment), this article aims to review all BSS studies that have been published since the first description of the disease almost 80 years ago. Special attention will be paid to the hypotheses of genetic aspects and to the parallels between BSS and human multiple sclerosis (MS).

Epidemiology

BSS was first mentioned in 1941 by Frauchiger and Hofmann in Germany and Switzerland.⁷ In 1953, Roberts⁵ reported BSS in the USA, and since then case reports have occurred in many breeds of cattle, for example Holstein-Friesian, Guernsey, Ayrshire, crossbred Brahma cattle, Shorthorn and Poll Hereford.^{1 5 6 17 18} Roberts¹ even assumed that all breeds can be affected. Generally, BSS affects male and female cattle of milk and beef cattle breeds at an age of three (rather four) to seven years.^{1 5 9 10 12–16 19} However, in rare and unusual cases, clinical signs of spastic syndrome can develop from as early as one year of age.¹ Moreover, there are indications that bulls, and thereof especially high-yield bulls, are more often affected than cows.²⁰ Gentile and Testoni described the disease as 'a particular problem in the mature bulls maintained in artificial insemination centers' but stated that the disease can also affect cows.^{5 16 18 20} According

Veterinary Record (2018)

doi: 10.1136/vr.104814

Population Genomics Group,
Department of Veterinary Sciences,
LMU Munich, Munich, Germany

E-mail for correspondence:
ivica.medjugorac@gen.vetmed.uni-
muenchen.de

Provenance and peer review Not
commissioned; externally peer
reviewed.

Received December 8, 2017
Revised March 20, 2018
Accepted March 22, 2018

Table 1 Differences and similarities of bovine spastic paresis (BSP) and bovine spastic syndrome (BSS)

	BSP	BSS
Differences		
Age at onset	Early form: up to eight months; late form: two to six years ^{16,31}	Three (rather four) to seven years ¹
Clinical signs	Progressive hyperextension of the hindlimb(s) and contraction of the Achilles tendon caused by persistent spasms of certain muscles ¹⁶	Hyperextension of the hindlimb(s) caused by recurrent and reversible clonic and tonic muscular cramps ¹⁶
Affected areas of the body	Hindlimb(s), unilateral or bilateral ¹⁶	Hindlimb(s), unilateral or bilateral; and with progression of the disease also back and neck muscles ¹⁶
Treatment	Surgical treatment possible ^{16,32}	Only symptomatic treatment possible ¹
Similarities	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Unilateral or bilateral affection of the hindlimb(s) ▶ Often an increased angle of the ankle joint ▶ Clinical signs appear only in rising, standing and moving animals (never in lying animals) ▶ No recovery of the clinical signs^{16,33} 	

to Roberts¹ and Dirksen²⁰, most of the cases of BSS, or at least more severe or prolonged signs, develop in late winter and the early months of spring.

So far, there is only little literature available on the prevalence of BSS. Becker *et al*, for example, reported that in a sample of 12,387 dairy bulls and 448 beef bulls, 2.6 per cent and 2.2 per cent were culled because of spastic syndrome, respectively.¹⁰ In a later publication, the same authors mentioned a margin of 1.7–3.9 per cent of affected bulls in dairy breeds.¹⁰

More recent Canadian investigations were summarised by Van Doormaal²¹ and Neustaeter⁸. For the years 1994–2014, an increase in the incidence of BSS in the North American Holstein population of 0.018 per cent per year was reported. Since a 20-year period was analysed, this resembles an overall increase of 0.36 per cent, which means that the prevalence of BSS, which was 0.2 per cent in 1994, seems to have more than doubled during the investigated timespan.^{8,21}

Clinical characteristics

BSS is associated with unilateral or bilateral clonic and tonic muscular cramps of the hindlimbs. Similar to BSP, clinical signs are visible when the animal stands or moves but not when the animal is lying (an overview of the similarities and differences between BSP and BSS is given in table 1 and the 'Diagnosis' section). At the beginning of the disease, mild clinical signs persist before severe clinical signs become evident. These severe signs include prolonged spastic periods, the inability to eat while standing, weight loss, and for breeding bulls the inability to copulate. The spastic contraction of the muscles can last from several seconds to a few minutes or even longer, and the hindlimbs are cramped or flexed and often extended caudally.¹ During flexion, the hindleg may lift laterally from the floor and the spasm is often accompanied by kyphosis.¹⁸ The rate at which clinical signs progress varies. A clinical sign-free period can last up to six months. It has been reported

that some animals with spastic syndrome were kept for another eight years after the onset of the disease (refs ^{15,8–10} and summarised in ⁸). Tenzsen¹⁴ reported that signs of the disease became worse when a BSS-affected animal was housed indoors. Moreover, many affected animals show late secondary clinical signs, for example arthritis, foot diseases and lameness due to the straight hindlimbs and weak hocks.¹

Evers (1948) compared the disease with human MS, especially because of the similar course and the occurrence in middle-aged human beings and cattle.²²

Aetiopathogenesis

The exact pathogenesis and aetiology of BSS are unknown.^{16,23} Up to now, no study has been able to identify distinct (histo-)pathological lesions or blood chemistry deviations that would have been able to explain the clinical signs seen in BSS. Tenzsen¹⁴, for example, took a closer look at the blood serum chemistry but only found a mild increase in creatinine, creatinine phosphokinase, aspartate aminotransferase and a mild hyperglycaemia. Thus, there was only evidence of a mild muscular injury and possible evidence of a mild hepatocellular injury and a mild renal insufficiency. In addition, Tenzsen¹⁴ reported a mild neutrophilia that, however, could have been due to either mild inflammation or stress response. All these findings could not explain the BSS clinical signs of the 3.5-year-old Canadian Hereford bull and there was no further study reporting similar findings in other BSS-affected animals. Thus, an inflammatory or infectious source for BSS seems rather unlikely.

Regarding nutritional factors, Roberts^{5,11} stated that there was no evidence of an aetiological role in BSS and that treatment with vitamins A, B complex and D, as well as calcium and phosphorus, had no observable effects. Other authors,^{7,24} however, reported that treatment with vitamins D, B₁ and B₁₂ was at least of some value. Without further investigations, it is thus not possible to completely exclude the possibility that a low supply with especially vitamin D or B₁ and B₁₂ at some stage in life might be responsible for BSS.

With respect to a neuromuscular aetiology of BSS, Tenzsen¹⁴ performed an electromyogram on the *supraspinatus*, *infraspinatus*, *triceps* and *longissimus dorsi* muscles, but no abnormal findings could be observed. Moreover, a few studies performed (histo-)pathological investigations in order to identify distinct neural and/or muscular lesions associated with BSS. In 1965, Roberts¹ reported a histopathological examination of the brain and spinal cord of four severely BSS-affected animals that did not reveal any lesions of aetiological nature. Frauchiger and Hofmann⁷ (1941) were also not able to observe histological changes in the CNS. Wells *et al*¹³ reported (histo-)pathological lesions in a 4-year-old Canadian Holstein bull with a mild form of spastic syndrome (widespread arthroses among

other things; minimal changes in mixed and cutaneous peripheral nerves, sparse focal myelin degeneration, occasional fibres with intramyelinic bubbles in the lumbar and sacral dorsal roots; eosinophilic bodies in the nucleus gracilis). However, none of these findings were expected by the authors to account for the observed clinical signs. Some authors reported spinal lesions or mild spondylosis,^{9 25 26} but these findings could also not be verified by others.^{5 13}

Based on their findings, the authors mentioned three main hypotheses on the causes of BSS:

- A. An idiopathic disease. This hypothesis is based on a postmortem study of a four-year-old Canadian Holstein bull.¹³
- B. A group of diseases that can have different causes but share the same clinical signs.¹⁶
- C. An inherited disease.^{1 10 16 18 19}

While Wells *et al* concluded that the clinical signs of BSS are not due to a primary disease of the nervous system but rather due to non-specific painful stimuli (eg, lesions of the feet, joints, spine), most authors share the opinion that BSS is a neurological disorder.^{1 5 9 10 12 13} Based on the preliminary results of drug treatments, Roberts⁵ concluded that BSS might be of central origin rather than a disease of the myoneural synapse or peripheral nervous system. Since signs are never observed in reclining animals, Roberts¹ finally suggested a functional derangement of the postural reflex mechanism.

Another possible predisposing factor that was mentioned in the literature was, similar to BSP, a straight hock conformation exhibiting a distention of the capsule of the hock joint in many cases.^{5 10} This hypothesis, however, has never been scientifically examined.

Diagnosis

The diagnostic criteria for BSS are vaguely defined. Subsequently, veterinarians have to make a diagnosis of exclusion. First, it is important to differentiate 'true cramps', which are directly caused by the underlying disease, from secondary cramps, which are an indirect consequence of primary diseases, for example *pododermatitis septica circumscripta*.²⁷ BSS as a true cramp disease is often mistaken with claw diseases, which lead, among other things, to a spasmodic extension of the hindlimbs.²⁸ Thus, it is necessary to rule out differential diagnoses such as unilateral or bilateral *pododermatitis septica circumscripta* (*Rusterholzsches Sohlen-geschwür*),²⁷ other forms of *pododermatitis*, *luxatio patellae dorsalis*, bilateral stifle, osteochondrosis dissecans, overgrown feet, quittors (corns), secondary crampiness, laminitis, foot rot, arthritis, spondylitis, excessive udder oedema, acute mastitis, penile or preputial lacerations or inflammations, obesity, ventral hernia, and advanced pregnancy.^{1 20 28 29} In contrast to secondary cramps, a neuromuscular cause is assumed for BSS and the disease does not recover.^{1 16} Schenk mentions that secondary cramps and true cramps can

be differentiated by distal digital anaesthesia of the hindlimbs.³⁰

Reversible appearance of clinical signs and unilateral or bilateral straight hindlimbs or weak hocks can be an indication of BSS. Veterinarians can consider a correct angle of the hindlimbs between crus and metatarsus of 140–150°.^{1 31}

During the clinical examination, the focus should be, besides anamnesis, general examination and general adsppection, on the adsppection of the standing and moving animal.³²

Considering all these criteria, the main differential diagnosis is BSP, which is also a true cramp disease. Compared with BSS, however, BSP (1) is not a recurrent disorder manifesting itself in attacks, but (2) a disorder characterised by permanent spasm with a contracted Achilles tendon and (3) affects mainly young animals.¹⁶

Treatment

Based on practical experience with BSS, it is assumed that the disease does not recover.^{1 16} Consequently, the affected animals can only be treated symptomatically. The symptomatic treatment consists of improving welfare conditions and management factors, physical therapy and drug treatment or, in advanced cases or cases where no treatment is desired, slaughtering. In contrast to BSP, no surgical treatment is mentioned in the literature.

By improving welfare conditions and management factors, the therapeutic goal is to make affected animals as comfortable as possible and to prevent the onset of severe signs or secondary clinical signs, for example arthritis or spondylosis.

Components that can be improved are, for example, keeping affected animals warm, especially during cold winter and spring times, good non-slippery footing, a balanced feed ration, claw care with proper trimming and comfortable stalls.^{1 33}

In terms of physical therapy, Roberts¹ recommends moderate daily exercise to make affected animals more comfortable and, if the hindlimb of the affected animal is flexed a few centimetres, claw care with wooden blocks to compensate height differences.

Basically, there is no specific drug treatment or permanent cure. However, since in severe attacks affected animals show evidence of severe pain,^{1 16} most authors recommend the use of analgesic drugs. Secondary clinical signs such as arthritis and spondylosis are additionally treated with glucocorticoids, for example dexamethasone. Another approach of drug treatment includes the use of tranquillisers. Authors describe a beneficial effect on most affected animals^{1 16 18} that might be due to the fact that fright worsens and prolongs an attack.⁵

Roberts¹ also mentioned that bilateral anaesthesia of the paravertebral lumbar nerves reduced clinical signs. Drug treatment with vitamins A, B, calcium,

phosphorus, chloral hydrate, atropine, alcohol, quinine hydrochloride, serine, physotropin, prostigmine and barbiturates had no effects on affected animals. Sporadically, some authors reported an improvement of the clinical signs when they treated affected animals with vitamin D,^{17 18 33} while others could not achieve any beneficial effect using vitamin D.

Prognosis

BSS is a progressive disease and the prognosis for affected animals is poor. However, since BSS is a rather slowly progressing condition where mild attacks might be seen for several years before severe attacks occur, initial clinical signs are ignored or overlooked for one to two years in many cases.^{5 16} Initial mild attacks last only for 15–30 seconds and affect only the hindlimbs, resulting in extended legs.^{13 15 34 35} With progression of the disease, these attacks become longer and more severe. Episodes of severe attacks may last for one to three weeks and can be followed by one to six months of only mild clinical signs. During severe attacks, all muscles seem to be affected by spasms that may last up to one hour or even longer.⁵ As a result, bulls have difficulties or are unable to serve, and in cows milk production decreases. Affected animals may either get injured during an attack and have to be slaughtered or euthanased consequently,⁵ or they will finally get slaughtered because of weight loss. This weight loss might be due to the fact that severe cases lie most of the time as there are no clinical signs when recumbent or because of chronic foot problems.^{5 15 36} The progression speed of the disease seems to vary individually and can cover a timespan from one to eight years.⁵ Roberts¹, for example, reported a 14-year-old bull that had already been showing clinical signs of BSS for seven years. However, since BSS is assumed to be (at least in parts) a hereditary disease, keeping affected animals for breeding cannot be recommended.

Genetic aspects

The most supported hypothesis on the aetiology of BSS is the assumption that it is an inherited disease. In agreement with this assumption, marked differences are apparent in the rate with which the disease occurs among various breeds and lines and sire groups within breeds.^{10 37} In summary, the following four hypotheses on the mode of inheritance can be found in the literature:

- A non-autosomal mode of inheritance with incomplete penetrance.^{10 18}
- An autosomal recessive factor with incomplete penetrance.^{5 10}
- An autosomal dominant gene with incomplete penetrance.^{33 38}
- A multigenetic mode of inheritance.⁸

In the latest association study on BSS, Neustaeter (2015) estimated a high heritability (>25 per cent) in their mapping population and suggested a heritability of 2 per cent for the general cow population. This should be consistent with the estimated prevalence of 0.6 per cent.⁸ However, most of the authors who

support the hypothesis of a genetic inheritance do not give any detailed information about the number and the relationships of the observed/analysed animals. **Table 2** summarises the research studies (excluding case studies with only one investigated animal) found in the analysed literature that mentioned at least details about case and control numbers.

According to initial publications (eg, refs ^{1 19}), BSS is assumed to be hereditary. Consequently, affected cows and bulls should not be used for breeding, and veterinarians should weigh all options of symptomatic treatment or the necessity of culling the affected sires and dams.^{1 19} The assumption of heritability is supported by the most current study on BSS⁸ that suggested a multigenetic mode of inheritance. This study performed genome-wide association mapping and fine mapping for BSS in Holstein cattle and found significant associations between parts of chromosomes 7 and 9 and the neuromuscular disease.⁸

Discussion

From **table 2**, it becomes obvious that up to now, only a few studies have tried to discover the prevalence of BSS and/or its cause. Interestingly, non-genetical causes such as nutritional factors (deficiencies of trace and bulk elements) seem to have never been systematically investigated for BSS as no corresponding results are described in the reviewed literature. Since some authors linked BSP with a deficiency of trace elements, mainly manganese,^{18 39} future case studies should check and report these parameters for BSS, too.

Although final proof is still missing, especially the results summarised by Van Doormaal²¹ and Neustaeter⁸ indicate a genetic component of the disease. Since Neustaeter⁸ found an association of BSS with autosomal regions, the results contradict the hypothesis of Gentile and Testoni¹⁸ that BSS follows a non-autosomal mode of inheritance with incomplete penetrance.

To validate the results, Neustaeter⁸ suggested further studies with mouse models (knockout mice), in vitro testing in which the mutant and normal protein can be studied, and exomic analyses on the chromosomes of interest. Moreover, a confirmation of the mapping results of Neustaeter⁸ in an independent set of Holstein animals or even in other breeds would strongly support the assumption of a genetic and autosomal component of the disease. In the case where results can only be confirmed in Holstein cattle, different causes of BSS in different (and maybe even within) breeds could be assumed, which would strengthen the hypothesis of Dirksen *et al*¹⁶ that the aetiology of BSS is not uniform in genesis. Another explanation in the case of a solely partial confirmation of the results of Neustaeter⁸ could also be a multifactorial cause of BSS, for example, multiple genetic and environmental factors that act in combination. In both cases, a clarification of the cause(s) of BSS would be more difficult and very likely

Table 2 Summary of observations of affected animals, pedigree analyses and genome-wide association studies for bovine spastic syndrome performed in the last 80 years

No	Methods	Number of animals		Source	Comment
		Free	Affected		
1	Case studies	–	50	7	50 case studies, 15 cases carefully reported.
2	Prevalence study based on records/data sets			10	Records were studied to establish the frequency.
	12,387 dairy bulls of five breeds (Ayrshire, Brown Swiss, Guernsey, Holstein-Friesian, Jersey)	12,064	323		
	448 beef bulls of four breeds (Milking Shorthorn, Angus, Beef Shorthorn, Hereford)	438	10		
3	Prevalence study	54	6	19	Group of 60 <i>Bos indicus</i> crossbred beef cows of unknown breeding history kept in experimental feedlot yards.
4	Case studies and pedigree analysis	624	115	38	Some animals were eliminated because their diagnoses were questionable.
5	Pedigree analysis in Holstein cattle			21	The number of proven sons that were considered for pedigree analysis is given in the 'affected' column. The sons were either affected by BSS themselves or showed a higher than average frequency of 'crampy' in their classified daughters ('negative rating'). The number given in the 'free' column was calculated based on the total number of proven sons of a sire (ie, free = total – affected). The data provide an indication of a genetic component since many sires could be traced back to distinct 'common sires'.
	Sire model since the maternal side of the pedigrees is not considered				
	Sires of pedigree-analysed sons				
	Sire no 1	2	8	21	
	Sire no 2	10	15		
	Sire no 3	33	25		
	Sire no 4	24	31		
	Sire no 5	28	20		
	Sire no 6	17	18		
	Sire no 7	24	15		
	Sire no 8	103	46		
	Sire no 9	59	48		
	Sire no 10	39	20		
6	Genome-wide association study			8	The study includes a genome-wide association study and an in silico functional and linkage disequilibrium analysis for the identified genomic areas of interest for spastic syndrome in North American Holsteins and indicates possible associations of BSS with loci on chromosomes 7 and 9.
	Initial study	14	26	8	
	Additional study	94	131		
	Total	108	157		

BSS, bovine spastic syndrome.

not feasible without exact definitions of the clinical signs (unilateral or bilateral, frequency of occurrence, age, duration of the deterioration, etc), collection of blood or tissue samples for DNA extraction, and a detailed documentation of exogenous factors (time of year/season, farming systems, nutritional factors, medical history, age, etc).

In any case, the clarification of the question if and to what extent BSS is a hereditary disease is of special importance. First and foremost, if there is a genetic cause, the identification of the underlying mutation would make it possible to design a genetic test for BSS and thus to avoid animal suffering. Second, if there is no genetic cause of BSS, the use of affected animals for breeding purposes could be continued. This is of special interest for affected breeding bulls that, according to current recommendations, should be excluded from breeding, which in turn causes enormous economic loss and, moreover, hinders breeding progress. With regard to the rather low heritabilities, the question arises if a strict exclusion of affected animals from breeding is necessary. Similar to many other complex polygenic traits, BSS shows a low heritability of 2 per cent

in Holstein cattle,⁸ which is even lower than the heritabilities of other undesirable complex polygenic traits such as dystocia (paternal 4.8 per cent, maternal 3.9 per cent⁴⁰) for which there is no strict exclusion of animals from breeding but conventional breeding measures are applied. At least for Holstein cattle, this might also be conceivable for BSS.

Independent of the actual cause of BSS, similarities of BSS with a serious human disease can be found.

Already in the middle of the 20th century, a possible connection between human MS and BSS was mentioned due to similarities in clinical signs and the time of first occurrence in middle-aged human beings or cattle. A recent study on MS (in 2014) confirmed that the clinical signs are more common and the attacks occur more often in winter,⁴¹ which agrees with the observations of Roberts¹ and Dirksen²⁰ for BSS. In addition, it is known that moderate cardio and strength training can ease MS clinical signs.⁴² It can at least be hypothesised that the observations of Tenzsen¹⁴ that BSS clinical signs became worse when affected animals were housed indoors might also be due to reduced movement (ie, training) because of a lack of space. Aetiopathologically,

MS can be grouped into different categories according to the course of the disease. The most common form that affects approximately 85 per cent of all MS-affected people is called 'Relapsing-remitting multiple sclerosis'.⁴³ The expression 'relapsing-remitting' already demonstrates similarity to the definition of BSS by Dirksen *et al*¹⁶, who described the cattle disease as a recurrent disorder manifesting in attacks. Thus, similar to BSS, MS proceeds in waves. Besides clinical signs such as sensory disorders mainly in the arms and/or legs and vision disorders, gait disturbances of different severity due to a conclusive increase in muscle tension are among the most frequent clinical signs of MS.⁴⁴ These spastics can be permanent or intermittent.⁴⁵ Moreover, in both diseases, progressive courses can occur that lead in varying rapidness to a severe deterioration in the condition of affected individuals.⁴⁶ Some similarities between MS and BSS can also be found with regard to histopathological findings: MS is an autoimmune disease with demyelination and axonal damage of the CNS⁴⁷; for BSS, Wells *et al*¹³ observed focal segmental demyelination with remyelination and axonal degeneration in the peripheral nerves of a four-year-old Canadian Holstein bull, although the authors did not attach aetiological importance to these findings. However, there are many studies that could not identify any abnormal (histo-)pathological findings of the CNS in BSS-affected animals,^{1 7 13} whereas for MS focal demyelinated plaques within the CNS are characteristic.^{48–50} Moreover, while MS is described to occur more often in females,⁴⁶ there are indications that especially high-yield bulls are more often affected by BSS than cows.²⁰ Since high-yield bulls on average become older than dairy cows (bulls 5.5 years and dairy cows 4.16/4.58 years (Charolais/Aberdeen Angus⁵¹)) and BSS has a late onset of mostly above four years of age, this observation in cattle could be biased. Because of the above-mentioned similarities, BSS-affected animals should be investigated for signs of autoimmune disease in future studies. In case a connection between BSS and MS with regard to aetiopathogenesis, pathology and/or clinical signs can be confirmed by future comparative studies, affected cattle could not only be of interest for animal genetics/research but also be of major interest for human research as natural animal models for MS. BSS animals could thus be used to examine the disease more deeply than is possible with human patients only.

Summing up, BSS is an interesting disease for which almost 80 years after its first description breeders and scientists seem to have more questions than answers. Based on recent studies,^{8 21} at least a partial genetic cause seems plausible. Also for MS, a human disease of unknown cause that shares many similarities with BSS, a genetic predisposition that needs a further trigger (eg, a virus infection or environmental factors) for the disease to break out⁴³ is assumed. Future studies on BSS should thus consider the possibility of a multifactorial

disease that involves both genetic and exogenous factors.

Conclusion

BSS is a chronic-progressive neuromuscular disorder of older cattle manifesting itself in clonic-tonic cramps of the hindlimbs that occur in attacks. With progression of the disease, the cramps may also affect the back and neck muscles. Historically, BSS was described for the first time in 1941. Since then, the term 'Krämpfigkeit' has been the most commonly used term in German-speaking regions, while the term 'spastic syndrome' or 'crampy' is used internationally. Already in 1948, BSS was compared with the human disease MS. However, in the studies that followed, a possible relation between BSS and MS was never mentioned again. Besides epidemiology, clinical signs, aetiopathogenesis, diagnosis and treatment, this review discusses possible genetic aspects and picks up the thought of a MS–BSS connection. Interestingly, the authors were indeed able to demonstrate a striking number of similarities between both diseases and, regarding the cause of BSS, confirm that with up-to-date knowledge, a polygenic cause seems most plausible. Like for other multifactorial complex diseases with low heritability, exogenous factors should be considered more precisely in future studies on BSS. Since the latest data on BSS reported an increase in prevalence of 0.36 per cent, which means that the number of BSS cases has more than doubled within a 20-year period, long-term monitoring of BSS should be implemented in recording systems of large cattle populations. Moreover, future case studies should investigate a possible relation between BSS and MS in more detail. In case a relationship between BSS and MS can be confirmed, BSS-affected cattle could serve as animal models for MS and might thus be very valuable for MS research. On the other hand, extensive experience and results collected in human medicine could be of great benefit for cattle husbandry. Consequently, further research on this topic could be extremely important for both animal and human health.

Acknowledgements The authors would like to thank Dr E Kunz for improving the language, content and clarity of the paper.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

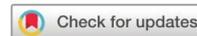
Competing interests None declared.

© British Veterinary Association (unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

References

- ROBERTS SJ. Hereditary spastic diseases affecting cattle in New York State. *Cornell Vet* 1965;55:637–44.
- STEGENGA T. Kongenitale Mißbildungen beim Rind — Ursachen und Maßnahmen—. *Reprod Domest Anim* 1970;5:4–11.
- GOECKMANN V, ROTHAMMER S, MEDUGORAC I. Bovine spastic paresis: A review of the genetic background and perspectives for the future. *Vet J* 2016;216:64–71.
- DE VLAMYNCK C, PILLE F, VLAMINCK L. Bovine spastic paresis: current knowledge and scientific voids. *Vet J* 2014;202:229–35.
- ROBERTS SJ. A spastic syndrome in cattle. *Cornell Vet* 1953;43:380–8.

- 6 HAMOIR J. La contracture des muscles jumeaux chez le bœuf. *Echo Vét* 1922;51:163–75.
- 7 FRAUCHIGER E, HOFMANN W. Die Nervenkrankheiten des Rindes, 1941:337–40.
- 8 NEUSTAETER A. Genome-wide association studies and fine mapping for spastic syndrome in Holstein cattle. *University of Guelph* 2015.
- 9 LAFORTUNE JG. Une Affection Spasmodique Des Bovins. *Can J Comp Med Vet Sci* 1956;20:206.
- 10 BECKER RB, WILCOX CJ, PRITCHARD WR. Crampy or Progressive Posterior Paralysis in Mature Cattle. *J Dairy Sci* 1961;44:542–7.
- 11 ROBERTS SJ. Hereditary spastic diseases affecting cattle in New York State. *Cornell Vet* 1965;55:637.
- 12 ALLENSTEIN LC. Lamenesses of cattle. *Can Vet J* 1981;22:65–7.
- 13 WELLS GA, HAWKINS SA, O'TOOLE DT, et al. Spastic syndrome in a Holstein bull: a histologic study. *Vet Pathol* 1987;24:345–53.
- 14 TENSZEN A. Spastic syndrome in a Canadian Hereford bull. *Can Vet J* 1998;39:716–7.
- 15 CÂMARA A, AFONSO J, COSTA NA, et al. Spastic syndrome in two cows in Northeastern Brazil. *Ciencias Veterinarias*. (2008) : 100–f101.
- 16 DIRKSEN G, GRÜNDER HD, STÖBER M. Innere Medizin und Chirurgie des Rindes: Parey, 2006:846–54.
- 17 BROWNING GF, RAWLINSOON RJ, BEGG AP. Spastic paresis in a Poll Hereford heifer. *Aust Vet J* 1986;63:367–9.
- 18 GENTILE A, TESTONI S. Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slovenian Veterinary Research* 2006;43:17–29.
- 19 BAKER AA. A Progressive Spastic Syndrome in Cattle. *Australian Vet J* 1968;44:393.
- 20 DIRKSEN G. Bewegungsapparat. ROSENBERGER G. H, RINDES KDES, ROSENBERGER G, eds. Parey, 1970.
- 21 VEB DOORMAAL B. Current Perspective on Crampiness in Holsteins. *Canadian Dairy Network Monthly Extension Article* 2013.
- 22 EVERS J. Ist die Krampfigkeit des Rindes dieselbe Krankheit wie die Multiple-Sklerose beim Menschen? *Tierarzt Umschau* 1948;3:326.
- 23 BAUMGÄRTNER W, GRUBER AD. Spezielle Pathologie für die Tiermedizin. *Georg Thieme Verlag* 2015:845–9.
- 24 WIRTH D, DIERNHOFER K. Lehrbuch der Inneren Krankheiten der Haustiere. *Ferdinand Enke Verlag* 1943:558–9.
- 25 BOHLER N, GJESTVANG P, SLAGSVOLD P. Visse rygglidelser hos storfe som årsak til såkalt "stallkrampe". Stockholm: VI Nordiska Veterinärmötet, 1951:10–11.
- 26 MARTINI I. Nuovi dati sulla eziologia e terapia della cosiddetta "spastica" del treno posteriore. *Vet Ital* 1959;10:140–4.
- 27 FIEDLER A. Erkrankungen der Klauen und Zehen des Rindes: Schattauer Verlag, 2004:97–8.
- 28 STRAITON EC, HOLLWICH W. Rinder- und Kälberkrankheiten+ Geburtshilfe: erkennen, behandeln, vermeiden. BLV-Verlag-Ges, 1978:143–4.
- 29 SCOTT PR, PENNY CD, MACRAE A. Cattle medicine: CRC Press, 2011:191–2.
- 30 SCHENK H. Klinische Studie über neurologische Ausfallserscheinungen von Wiederkäuern und Katzen zur besseren Erfassung von transmissiblen spongiformen Enzephalopathien und deren Differentialdiagnosen: Tierärztlichen Hochschule Hannover, 2005.
- 31 RIECK GW, LEIPOLD HW. Untersuchungen über die pathogenetischen Beziehungen der Steilstellung der Hintergliedmaßen beim Rind zur spastischen Parese*. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 1965;12:559–79.
- 32 ROSENBERGER G. Die klinische Untersuchung des Rindes: Verlag Paul Parey, 1977:18–23.
- 33 GREENOUGH PR. A Practical Overview of the Bovine Foot: Minneapolis, November 3, 1977: College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, 1977. 3 Nov 1977.
- 34 GIBBONS WJ. Diseases of Cattle: A Text and Reference Work: American Veterinary Publications, 1963:331–54.
- 35 SCARRATT WK. Cerebellar disease and disease characterized by dysmetria or tremors. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2004:20:275–86.
- 36 SMITH M, GEORGE L. Diseases of the nervous system. Large animal internal medicine. St.Louis: Mosby, 2002:873–1018.
- 37 MCENTEE K. Pathological conditions in old bulls with impaired fertility. *J Am Vet Med Assoc* 1958;132:328–31.
- 38 SPONENBERG DP, VANVLECK LD. The genetics of the spastic syndrome in dairy bulls: *Veterinary medicine(USA)*, 1985;92–4.
- 39 LEDOUX JM. Bovine spastic paresis: etiological hypotheses. *Med Hypotheses* 2001;57:573–9.
- 40 MÜLLER MP, ROTHAMMER S, SEICHTER D, et al. Genome-wide mapping of 10 calving and fertility traits in Holstein dairy cattle with special regard to chromosome 18. *J Dairy Sci* 2017;100:1987–2006.
- 41 SPELMAN T, GRAY O, TROJANO M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol* 2014;76:880–90.
- 42 BAYAS A, RIECKMANN P. Multiple Sklerose und Sport. *Aktuelle Neurologie* 2000;27:258–61.
- 43 GOLDENBERG MM. Multiple sclerosis review. *PT* 2012;37:175–84.
- 44 SCHMITZ J, SCHURZ A, BAUMANN A. Multiple Sklerose. 2012 <http://www.arndbaumann.de/veranst/krankhws/pdf/multiple.pdf> (accessed 20 Sep 2017).
- 45 HENZE T. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. : psychoneuro, 2004;30: 393–400.
- 46 PATEJDL R, TESAR S, ZETTL U. Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica und spastische Bewegungsstörungen: Spezifische Symptomkontrolle und Lebensqualität. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82:373–85.
- 47 DRUST A, BARTELS C, HACHENBERG T. Anästhesie und Multiple Sklerose-Was gilt es zu beachten? AINS-Anästhesiologie- Intensivmedizin- Notfallmedizin- Schmerztherapie. , 2016;51, 458–67.
- 48 POPESCU V, AGOSTA F, HULST HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1082–91.
- 49 MOLL NM, RIETSCH AM, THOMAS S, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Ann Neurol* 2011;70:764–73.
- 50 SUN S-W, NISHIOKA C, CHUNG C-F, et al. Anterograde-propagation of axonal degeneration in the visual system of wlds mice characterized by diffusion tensor imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2017;45:482–91.
- 51 WOLFOVÁ M, WOLF J, ZAHŘÁDKOVÁ R, et al. Einfluss unterschiedlicher ökonomischer und Produktionsbedingungen auf die relative Bedeutung von Leistungsmerkmalen in der Fleischrinderzucht. *Züchtungskunde* 2005;77:35–46.
- 52 NUSS K. [Clinical case. Young Fleckvieh bull, 6 months old]. *Tierarzt Prax* 1991;19:567–468.
- 53 SCHMAHLSTIEG R. Untersuchungen zur Klärung des Sitzes, der Ätiologie und Erbllichkeit der Spastischen Parese des Rindes; 1. Mitteilung: Die Prüfung der Akkommodabilität der Strecker des Sprung- und Kniegelenks. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*. 1962;9:12–45.



IV. DISKUSSION

1.1. Genetische Aspekte der Bovinen Spastischen Parese und des Bovinen Spastischen Syndroms

Die Krankheitsbilder der Bovinen Spastischen Parese und des Bovinen Spastischen Syndroms wurden Anfang und Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts erstmals beschrieben und gelten in der Literatur seither fast ausschließlich als erblich bedingt.

Die genaue Analyse der Literatur zeigt jedoch, dass die Annahme der Erbllichkeit bei BSP und BSS bisher nicht eindeutig bestätigt werden konnte.

Wie in der Veröffentlichung über BSP bereits beschrieben und diskutiert ist, haben die meisten Autoren diese Annahme lediglich übernommen, ohne sie überprüft zu haben. Die wenigen Studien, die in den letzten Jahrzehnten Untersuchungen zur Erbllichkeit unternahmen (siehe Tab. 2), prüften wiederum lediglich die Art des Erbganges, stellten aber nie die Erbllichkeit selbst in Frage. Die eigentliche Nullhypothese „BSP ist nicht erblich“ wurde daher nie getestet. Anstelle einer ausschließlich erblichen Ursache haben Autoren bei BSP aber auch schon in den vergangenen Jahrzehnten von der Möglichkeit einer Erb-Umweltkrankheit berichtet (Dawson P. L., 1975; Wijeratne W. V., 1976). Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass die bisherigen Ergebnisse eher gegen eine (ausschließlich) erblich bedingte Erkrankung sprechen. Zwar haben verschiedene Autoren versucht, die erbliche Komponente der Krankheit durch Felddaten oder Risikoanpaarungen zu unterstützen oder zu beweisen, doch weisen diese Studien Unklarheiten auf. Zum Beispiel ist die Anzahl der untersuchten Tiere teilweise nicht angegeben oder BSP wurde vermutlich mit einer anderen Krankheit verwechselt. So hat GADGIL (1971) höchstwahrscheinlich Rinder, die an einer anderen Krankheit als BSP erkrankt waren (das Alter der Tiere lag zwischen acht und elf Jahren und damit zu hoch für BSP), in die BSP-Studie eingeordnet. Es sei zu erwähnen, dass die Verwechslung der Krankheiten wahrscheinlich auch heute noch sporadisch vorkommt. Dies ist zum einen der ähnlichen Symptomatik, aber auch den unzähligen Bezeichnungen (Bovine Spastische Parese, Elso-Hacke, Stelzfuß, Stuhlbeinigkeit, Spastisches Syndrom, Krämpfigkeit, Stallkrampf, Gliedersucht, crampiness) für die

Erkrankungen geschuldet. Bei anderen Untersuchungen wurden zu wenige Versuchs- und Kontrolltiere eingesetzt, um eine Aussage über die Erbllichkeit treffen zu können. Betrachtet man die Risikoanpaarungen (Tab. 2) von DIETZ (1971) und DAWSON (1975), so sind bei der Anpaarung entweder gar keine oder in einem Fall nur ein oder zwei Tiere an BSP erkrankt (nicht erkrankt/erkrankt: 41/0, 43/1, 7/0, 6/2, 44/0), obwohl bei einem rezessiven Erbgang, wie von den Autoren angenommen, deutlich mehr kranke Tiere zu erwarten gewesen wären. Dies lässt Fragen bezüglich der erblichen Komponente von BSP aufkommen.

Auch ist darauf hinzuweisen, dass allen Studien aus Tabelle 2 gemein ist, dass die Nullhypothese, BSP ist erblich oder nicht, also das Vorhandensein irgendeiner genetischen Komponente, nicht berücksichtigt wurde. Hinzu kommt, dass die meisten Studien zu Zeiten durchgeführt wurden, in denen die heutigen Mittel bezüglich Statistik und Ausstattung von computergestützten Methoden noch nicht zur Verfügung standen.

Die praktische Anwendung der modernen Reproduktionsmedizin führt dazu, dass die Frequenz einer Krankheit in einer Population nach Gebrauch eines Besamungsbullen für künstliche Besamung (KB), der Träger des Krankheitsallels ist, in den folgenden Generationen zunimmt. Angesichts der möglichen direkten und indirekten Nachkommenzahlen, die Top-Bullen erreichen können, überrascht dies nicht. Der Zuchtbulle Clown beispielsweise wurde im Jahr 1989 geboren und war 15 Jahre lang im Zuchtgebrauch. In dieser Zeit wurden etwa 500.000 Portionen produziert. Von dem Zuchtbullen O-Man, der im Jahr 1998 geboren wurde, sind in der Interbull-Topliste (2013/12) 904 O-Man Söhne von insgesamt 48.096 relevanten Holsteinbullen vorhanden, was eine eindrucksvolle Anzahl an Zuchtbullen unter den Nachkommen darstellt. Tatsächlich ist sogar auffallend, dass wenn man die Liste nach dem bedeutenden Merkmal Milchwert sortiert, von den 100 Top-Zuchtbullen 56 Bullen Nachkommen von O-Man sind (33 Söhne, 23 Enkelsöhne). Allele (positive als auch negative) solcher Top-Bullen verbreiten sich daher überdurchschnittlich in der Population und können, wie die Zuchtgeschichte zeigt, auch negative Folgen für Populationen haben. Beispielsweise häufte sich das rezessive Arachnomelie-Syndrom bei Fleckvieh-Rindern schon nach einer Generation, was auf eine relativ hohe Frequenz des Arachnomelie-Allels von 3,32 % in der Fleckviehpopulation und einen häufigen KB-Einsatz des

Trägerbullen ROMEL zurückzuführen war. Die Bovine Spinale Muskelatrophie (SMA) der europäischen Population des Braunviehs hat sich hingegen erst in der vierten und fünften Generation nach dem ersten Einsatz von SMA-Trägern verbreitet. Dies ist dadurch begründet, dass die europäische Original Braunvieh Population eine SMA Frequenz von 0,0 aufwies und es daher 4–5 Generationen dauerte, bis Züchter die indirekten Nachkommen der importierten SMA-Anlageträger aus der amerikanischen Brown Swiss Population miteinander verpaarten und erste Merkmalsträger beobachteten.

Zwar sind bei BSP kaum Zahlen zur Prävalenz vorhanden, was sicherlich der mangelnden Aufzeichnung von BSP-Fällen geschuldet ist, doch kann man aus der Literatur Zahlen von 0,9 % (Gentile A. et al., 2002) und 0,1 % (Ledoux J. M., 2001) entnehmen. Unter der Annahme, dass die Prävalenz 0,1 % beträgt, würde die Frequenz des Krankheitsallels 3,16 % betragen und die Frequenz der Träger 6,12 %. Dies würde für ein einfach rezessives Allel ohne Vorhandensein von Trigger-Faktoren gelten. Diese Allelfrequenz wäre mit der damaligen Frequenz des Arachnomelie-Syndroms beim Fleckvieh vergleichbar und würde bei einem Einsatz eines KB-Trägerbullens eine sprunghafte Anhäufung von BSP-Fällen nach nur einer Generation bedeuten. Soweit wir wissen, war jedoch während der letzten Jahrzehnte keine wesentliche Zunahme von BSP in der Rinderpopulation zu beobachten. Ebenfalls wurden keine solchen sprunghaften und temporären Anhäufungen in einzelnen Populationen berichtet. Ausgehend von dieser Tatsache können schlussfolgernd drei Hypothesen aufgestellt werden: 1) in den letzten 50 Jahren, also seit Einführung der KB, gab es keinen einzigen Top-Vererber, der BSP-Träger war, 2) die Zunahme von BSP-Fällen wurde aufgrund mangelnder Aufzeichnung der Fälle und fehlendem Monitoring nicht erfasst, 3) bei der Erkrankung BSP ist keine oder nur eine sehr kleine genetische Komponente vorhanden.

Für die zukünftige Forschung lassen sich folglich verschiedene relevante Aspekte ableiten, die zur Aufklärung von BSP beachtet werden sollten. Zum einen sollten BSP-Fälle von Veterinären und Zuchtverbänden sorgfältig und akkurat aufgezeichnet werden. Zudem müssen Veterinäre eine genaue Abgrenzung der Erkrankung zu den Differentialdiagnosen vornehmen und eine Einteilung der Varianten von BSP nach verschiedenen Kriterien vornehmen (Frühform vs.

Spätform, einseitig vs. beidseitig, BSP-G vs. BSP-Q vs. BSP-M). Für die zukünftige Rinderzucht sind Entnahmen von Blut- und Gewebeprobe von erkrankten Tieren in Ergänzung zu Fallberichten durch Tierärzte von Bedeutung, da diese Daten und Proben für Segregations- und Kopplungsanalysen verwendet werden können. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Klärung einer genetischen Komponente sowie weiterer möglicher Pathogene, Ernährungs-, Umwelt- und Individualfaktoren nur durch eine präzise Phänotyp- und Umweltaufzeichnung möglich ist.

Auch bei BSS wird seit der Erstbeschreibung eine genetische Komponente vermutet. Diese Annahme wird durch die Autoren der aktuellsten Studien aus den Jahren 2013 und 2015 (Van Doormaal B., 2013; Neustaeter A., 2015) basierend auf den Ergebnissen von Stammbaumanalysen von geprüften Holsteinbullen, einer genomweiten Assoziationsstudie und einer Feinkartierung bei Rindern der Rasse Holstein, gestärkt. Die Stammbaumanalyse konnte zeigen, dass etliche Bullen, die selbst an BSS erkrankt waren oder deren Töchter eine überdurchschnittliche BSS-Erkrankungsrate zeigten (Bullen mit negativem Rating), oftmals auf dieselben Vatertiere zurückverfolgt werden konnten. Die zehn am häufigsten identifizierten Vatertiere hatten dabei einen auffällig hohen Anteil (mind. 30 %) an töchtergeprüften Söhnen mit negativem Rating. VAN DOORMAAL (2013) berichtet außerdem von einem Anstieg der Prävalenz von BSS im kanadischen Holstein um 0,36 % innerhalb von zwanzig Jahren (1994-2014). Dies bedeutet einen Anstieg von 0,018 % pro Jahr. NEUSTAETER (2015) untersuchte auch eine nordamerikanische Holstein Population und nimmt eine Heritabilität von 2 % in der gesamten Zuchtpopulation an. Andererseits wurde die Heritabilität von BSS in der Kartierungspopulation von 265 Tieren auf 26 % geschätzt. Eine hohe Krankheitsprävalenz (0,6) in der Kartierungspopulation führte sicherlich zu einer Überschätzung, unterstützt aber die Aussage über einen genetischen Hintergrund der Krankheit. Folglich nimmt NEUSTAETER (2015) einen multigenetischen Erbgang an. Diese Annahme wurde durch signifikante Assoziationen zwischen BSS und Loci auf den Rinderchromosomen 7 und 9 unterstützt. Diese Ergebnisse widersprechen den in den letzten Jahrzehnten aufgestellten Hypothesen zur monogenen Erbllichkeit von BSS, da es sich somit weder um eine nicht-autosomale Vererbung handeln würde, wie von GENTILE und TESTONI (2006) angenommen, noch um einen autosomale-rezessiven (Becker et al. 1961; Roberts 1953) oder

dominanten (Greenough 1977; Sponenberg und Vanvleck, 1985) Erbgang mit unvollständiger Penetranz. Jedoch weist NEUSTAETER (2015) auch darauf hin, dass in der Zukunft weitere Forschung betrieben werden sollte, um diese Ergebnisse zu verifizieren und die Ätiologie von BSS weiter aufzuklären. Für die Bestätigung der Ergebnisse schlägt NEUSTAETER (2015) beispielsweise Studien in anderen Zuchtlinien und Rassen vor.

Falls eine niedrige Heritabilität ($h^2 = 0,02$; NEUSTAETER (2015)) für BSS in einem unabhängigen Datenmaterial oder einer anderen Rasse bestätigt wird, kann BSS als vergleichbar zu anderen komplexen polygenen Merkmalen behandelt werden. Beispielsweise sind die Merkmale Kalbeverlauf und Totgeburten zwei vergleichbare komplexe Merkmale mit relativ niedriger Heritabilität (0,02–0,05, z. B. (VIT, 2014)). Solche Merkmale unterliegen einem klassischen züchterischen Monitoring und werden in genetische Kartierungen mit einbezogen (Müller M.-P. et al., 2017). Erst wenn die Feinkartierung zu einer kausalen Variante führt, werden Anlage- und Merkmalsträger ausgewiesen und gegebenenfalls aus der Zucht entfernt.

Da bei BSP und BSS in der Literatur unter anderem von einer multifaktoriellen Vererbung, einer Erb-Umweltkrankheit (BSP) oder einer Erkrankung mit einer Ursache, die nicht-einheitlicher Natur ist (BSS), gesprochen wird, sollte die Möglichkeit einer komplexen Erkrankung in Betracht gezogen werden, welche mittels genetischer Dissektion der komplexen Merkmale (Lander & Schork 1994) geklärt werden könnte (Wehnert M. & Hoeltzenbein M., 1999).

In der Literatur ist bei Erkrankungen, bei denen die Ätiologie nicht eindeutig bewiesen werden kann oder sich als komplex darstellt, unter anderem beschrieben, dass zwar eine genetische Komponente zugrundeliegend ist beziehungsweise nachgewiesen werden kann, jedoch viele weitere Faktoren für den Ausbruch der Krankheit von Bedeutung sind, wenn nicht sogar gleichermaßen wichtig. Anders formuliert geht man von einer genetischen Prädisposition aus, die für sich genommen jedoch zu keiner Manifestation der Erkrankung führt. Erst andere Faktoren, zum Beispiel Umweltfaktoren, entscheiden darüber, ob die Krankheit bei Individuen mit einer solchen genetischen Prädisposition ausbricht oder nicht. Im Folgenden sollen kurz relevante Erkrankungen, bei denen ein eindeutiger Beweis zwischen einer Genotyp-/Phänotyp-Korrelation fehlt, genannt werden. So wird bei den Gefäßerkrankungen die Atherosklerose als eine komplizierte, multifaktorielle

Erkrankung bezeichnet, die von einer genetischen Disposition und einer Vielzahl verschiedener Risikofaktoren abhängig ist (z. B. Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Stoffwechselerkrankungen etc.). Auch bei der oben erwähnten Amyotrophen Lateralsklerose oder der Multiplen Sklerose des Menschen wird auf eine maßgebliche Beteiligung von Umweltfaktoren in der Entwicklung der Erkrankung hingewiesen.

Die Möglichkeit eines Ursachenkomplexes sollte auch für BSP und BSS in zukünftigen Studien beachtet werden. Dazu wären, wie bereits oben angedeutet, insbesondere eine systematische und präzise Erfassung von Umweltfaktoren sowie eine genaue Beschreibung der Krankheitsbilder in ihrer gesamten Erscheinungsvielfalt von Bedeutung und könnten schließlich zur Klärung der Krankheiten beitragen.

1.2. Möglicher Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und der Bovinen Spastischen Parese

Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und BSP wurde in der Literatur mehrfach erwähnt (Formston C. & Jones E. W., 1956; Schalk C. & Hoeckstra P., 1959; Hoeckstra P. & Mul C. N. M., 1962; Schmahlstieg R. & Mätzke U., 1962; Rieck G. W. & Leipold H. W., 1965), jedoch bis heute weder nachgewiesen noch widerlegt. Die bisher publizierten Studien, die diesen Zusammenhang untersuchten, stammen aus den Jahren zwischen 1965 und 1986. Hier ist anzunehmen, dass den Studien keine effizienten Instrumente zur Kovarianzanalyse und nur limitierte Daten zur Verfügung standen. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll, aktuellere Studien mit zeitgemäßen Methoden und einer repräsentativen Anzahl von Versuchstieren durchzuführen. Zudem sollte, um den Zusammenhang der Hinterbeinwinkelung als BSP-Merkmal herauszufinden, zusätzlich zur Hinterbeinwinkelung auch das Auftreten von BSP an sich (einschließlich genauer Aufzeichnung von Frühform vs. Spätform etc.) in der gleichen Population erfasst werden.

Betrachtet man den oben erwähnten Holstein Zuchtbullen O-Man, für welchen tatsächlich einige Söhne mit der Spätform der BSP berichtet wurden, bezüglich eines Zusammenhangs zwischen BSP und der Hinterbeinwinkelung, lässt sich folgendes feststellen: O-Man selbst weist einen EBV (geschätzten Zuchtwert) für die Hinterbeinstellung (lateral) von 87 auf und liegt daher mehr als eine

Standardabweichung (12 EBV) unter dem Populationsdurchschnitt (100) für die Hinterbeinstellung (lateral). Auffällig ist außerdem, dass der Bulle Snowman, einer der 33 O-Man Söhne der Top 100 Liste (siehe oben), einen EBV von 82 aufweist. Dieser Wert ist der niedrigste der 100 Top-Bullen für das Merkmal Hinterbeinstellung (lateral). Interessanterweise wurde Snowman in sehr jungen Jahren unfreiwilligerweise aus dem Zuchteinsatz genommen, obwohl er den besten EBV für das Merkmal Milchwert hatte. Diese Beobachtungen machen erneut klar, wie wichtig es ist, den Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und BSP in zukünftigen Studien zu klären. Könnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden, könnten die standardmäßig erhobenen Daten zur Hinterbeinwinkelung unter Umständen direkt zur Etablierung BSP-freier Bestände genutzt werden. Ein solches Vorgehen wäre aus tierschützerischer Sicht natürlich empfehlenswert, da es Tierleid verhindern könnte. Allerdings müsste bei konsequenter Umsetzung in Kauf genommen werden, dass Top-Vererber, wie beispielsweise O-Man und dessen Söhne, unter Umständen nicht mehr eingesetzt werden könnten. Dies wäre aus züchterischer Sicht natürlich unvorteilhaft, da es den Zuchtfortschritt deutlich verlangsamen dürfte. Welches Interesse im Zweifel schwerer wiegt, müsste daher an anderer Stelle entschieden werden. Jedoch ist die Diskussion über eine züchterische Relevanz und einen möglichen Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und der BSP nur unter Annahme der Erblichkeit der BSP überhaupt von Bedeutung.

1.3. Parallelen des Bovinen Spastischen Syndroms und der Multiplen Sklerose des Menschen

Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts wurde eine Ähnlichkeit zwischen BSS und der Multiplen Sklerose einmalig erwähnt (Evers J., 1948). Bei näherer Betrachtung sind bei den beiden Krankheiten tatsächlich etliche Gemeinsamkeiten zu erkennen. Wie in der eingereichten Publikation zu BSS ausführlich beschrieben, besteht die Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen unter anderem darin, dass beide Krankheiten ein ähnliches Krankheitsbild aufweisen, wie zum Beispiel einen erhöhten Muskeltonus, Spastiken, Gangstörungen oder ein schubartiges Auftreten der Symptome. Die schubartige Form der Multiplen Sklerose wird als rezidivierende-remittierende Multiple Sklerose bezeichnet und ist mit 85 % die

häufigste Form des klinischen Erscheinungsbildes. Daneben gibt es noch die primär und sekundär progrediente Multiple Sklerose. Hier ist zu erwähnen, dass auch bei BSS schwere Verlaufsformen beschrieben sind.

Beide Erkrankungen manifestieren sich im mittleren Lebensalter bei Mensch und Tier, bei Physiotherapie oder Bewegung der erkrankten Patienten ist eine Linderung der Symptome erkennbar und bei niedrigen Außentemperaturen verschlechtern sich die Symptome und/oder treten gehäuft auf. Bezüglich der Histopathologie und Ätiologie ist die Humane Multiple Sklerose eine Autoimmunerkrankung, bei der charakteristische fokale demyelisierende Plaques im zentralen Nervensystem und Nervenschädigungen im zentralen Nervensystem vorliegen (Moll N. M. et al., 2011; Popescu V. et al., 2013), wohingegen die meisten BSS Studien keine histologisch-pathologischen Veränderungen nachweisen konnten (Lafortune J.-G., 1956; Roberts S. J., 1965; Câmara A. et al., 2008). WELLS (1987) beschreibt jedoch histologisch-pathologische Auffälligkeiten bei einem an BSS erkrankten vierjährigen kanadischen Holstein Bullen, bei dem der pathologische Befund unter anderem eine De- und Remyelinisierung an fokalen Segmenten von peripheren Nerven aufwies, auch wenn diesem Befund keine Kausalität beigemessen wurde. Von einer Autoimmunerkrankung wird bei BSS nicht berichtet, doch sollte aufgrund der genannten Gemeinsamkeiten zwischen BSS und Multipler Sklerose diese Ursache in zukünftigen Studien überprüft werden.

Für die Multiple Sklerose wird von einer genetischen Prädisposition und weiteren Faktoren, den sogenannten Triggern (z. B. Virusinfektionen oder unterschiedliche Umweltfaktoren), als Ursache ausgegangen. Würde ein Zusammenhang zwischen BSS und der Multiplen Sklerose nachgewiesen werden, könnten von BSS betroffene Tiere als Modelltiere zur Erforschung der Multiplen Sklerose dienen. Die Erkenntnisse aus der Behandlung der Multiplen Sklerose könnten wiederum zur Verbesserung der Therapie von an BSS erkrankten Tieren hilfreich sein. Weitere vergleichende Studien sind daher für die Gesundheit von Mensch und Tier von enormer Wichtigkeit.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die primären spastischen Erkrankungen des Rindes, die sich vor allem oder ausschließlich auf die Hintergliedmaße erstrecken, sind die neuromuskulären Erkrankungen Streukrampf, Bovine Spastische Parese (BSP) und Bovines Spastisches Syndrom (BSS), welches auch als „Krämpfigkeit“ bekannt ist. Während der Streukrampf des Rindes von BSP und BSS leicht abzugrenzen ist, kommt es bei BSP und BSS noch immer sporadisch zu Verwechslungen. Dies ist mitunter dem ähnlichen klinischen Bild geschuldet, da sowohl BSP als auch BSS durch einen ein- oder beidseitigen Krampfzustand der Hintergliedmaße(n) gekennzeichnet sind, der zu einer Streckung der betroffenen Hintergliedmaße(n) führt. Obwohl bei BSS anfallsweise tonisch-klonische Krämpfe auftreten, während BSP ein tonischer Dauerspasmus zugrunde liegt, ist das klinische Bild beider Krankheiten für die Dauer des BSS-Anfalls identisch. Eine weitere Gemeinsamkeit ist, dass beide Krankheiten, im Unterschied zum Streukrampf, seit jeher überwiegend als erblich angesehen werden. Da jedoch weder für BSP noch für BSS eine kausale Mutation beschrieben wurde, stellte sich die Frage, was bisher für beide Krankheiten und deren Ätiologie tatsächlich belegt ist. Die vorliegende Literaturrecherche hatte daher die Überprüfung der vorhandenen Publikationen zum Ziel, um zu klären, inwieweit eine mögliche Erbllichkeit beider Erkrankungen eingehend untersucht und analysiert wurde. Des Weiteren behandelt diese Arbeit den häufig zitierten möglichen Zusammenhang zwischen der Steilstellung des Sprunggelenks der Hintergliedmaße und BSP sowie die in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1948 einmalig erwähnten Ähnlichkeiten des Bovinen Spastischen Syndroms und der Multiplen Sklerose (MS) des Menschen.

Die Analyse der Literatur zeigte, dass die Annahme der Erbllichkeit insbesondere für BSP bisher nicht eindeutig bestätigt werden kann. So wurden zwar nach der ersten Beschreibung von BSP als Erbkrankheit Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts bis heute verschiedene Erbgänge betrachtet, jedoch die Erbllichkeit an sich nie angezweifelt und daher die eigentliche Nullhypothese „BSP ist nicht erblich bedingt“ nie geprüft. Bei genauer Betrachtung insbesondere der Ergebnisse von beschriebenen Risikoanpaarungen ergibt sich vielmehr die Schlussfolgerung einer nicht (ausschließlich) erblich bedingten Krankheit. Auch der mutmaßliche Zusammenhang zwischen der Hinterbeinwinkelung und BSP konnte in den zumeist

vor mehreren Jahrzehnten durchgeführten Studien nicht belegt werden. Beide Annahmen (BSP ist erblich, Zusammenhang BSP und Hinterbeinwinkelung) sollten daher in zukünftigen Studien gründlicher geprüft werden, da insbesondere das Fehlen einer erblichen Komponente von hohem tierzüchterischem Interesse wäre, weil betroffene Zuchttiere (vor allem Zuchtbullen und deren bereits gewonnenes Sperma) in diesem Fall nicht von der Zucht ausgeschlossen werden müssten. Zur Aufklärung der Ätiologie müsste in Zukunft jedoch eine genaue Erfassung von BSP-Fällen inklusiver präziser Phänotyp- und Umweltaufzeichnungen erfolgen.

Im Gegensatz zu BSP wurde die Annahme aus dem Jahr 1941, dass BSS erblich bedingt sei, in den letzten Jahren zum Teil bestärkt, und aktuelle Ergebnisse deuten auf einen polygenetischen Erbgang hin. Jedoch sollte in zukünftigen Studien sowohl für BSP als auch für BSS die Komplexität der Erkrankung umfassender berücksichtigt werden, die neben einer genetischen Disposition mindestens einen krankheitsauslösenden Trigger benötigt.

Interessanterweise konnten bei näherer Betrachtung der Krankheiten Multiple Sklerose des Menschen und BSS tatsächlich etliche Gemeinsamkeiten gefunden werden. So zeigen beide Erkrankungen Übereinstimmungen im Krankheitsbild, nämlich erhöhten Muskeltonus, Spastiken, Gangstörungen, ein schubartiges Auftreten der Symptome und einen Krankheitsausbruch im mittleren Lebensalter. Auch bestimmte Faktoren, die zur Verschlimmerung (Kälte) oder Verbesserung (Bewegung) von Symptomen führen, werden gleichermaßen für beide Krankheiten beschrieben. Da es sich bei MS um eine Autoimmunerkrankung handelt, sollte im Hinblick auf die aufgeführten Zusammenhänge in zukünftigen Studien geprüft werden, ob bei BSS auch eine Autoimmunerkrankung als Ursache zugrunde liegt. Sollte sich ein Zusammenhang zwischen BSS und MS bestätigen, wäre dies nicht nur für die Rindergesundheit, sondern auch für die MS-Forschung bedeutend, da betroffene Tiere als natürliche MS-Modelltiere Verwendung finden könnten.

Die vorliegende Arbeit erreicht daher zwei Ziele. Zum einen stellt sie eine Übersicht über den aktuellen Kenntnisstand zu den spastischen Erkrankungen BSP und BSS dar, die beide die Hintergliedmaße(n) des Rindes betreffen. Zum anderen zeigt sie interessante mögliche Zusammenhänge auf, die in zukünftigen Studien weiterer Klärung bedürfen.

VI. SUMMARY

The neuromuscular diseases Streukrampf, Bovine Spastic Paresis (BSP) and Bovine Spastic Syndrome (BSS), also known as “Krämpfigkeit”, represent the primary spastic diseases of the hind limbs in cattle. Whereas the disease “Streukrampf” can easily be differentiated from BSP and BSS, BSP and BSS are still occasionally mixed up. This might be due to the similar clinical picture since both BSP and BSS are characterized by uni- or bilateral muscular cramps of the hind limbs that lead to a hyperextension of the affected extremities. Although the clinical picture of both diseases is identical during an attack, there is a main difference between BSP and BSS: while BSP manifests itself in persistent tonic muscular cramps, BSS is characterised by tonic and clonic muscular cramps that occur in attacks. Contrary to Streukrampf, a heritable component has always been assumed for both BSP and BSS. However, a causal mutation has neither been described for BSP nor for BSS so far. Thus, the purpose of the current study was to analyse all available publications on BSP and BSS in order to summarize and evaluate these studies and the analyses referring to a possible heritability of both diseases. Furthermore, this study deals with the often quoted possible connection between an increased angle of the hind ankle and BSP as well as with the similarities between Bovine Spastic Syndrome and Human Multiple Sclerosis (MS), which were mentioned only once in a publication in 1948. The literature analysis shows that the assumption of heredity, especially in BSP, has actually never been proven. After BSP was described for the first time at the beginning of the twentieth century, the disease has been assumed to be hereditary and different cases of inheritance have been studied until today. All these studies, however, had in common that heritability per se was never doubted and therefore, the actual hypothesis that “BSP is not hereditary” has never been examined. The results of the described risk matings even lead to the conclusion that BSP may not (exclusively) be hereditary.

The often assumed relationship between hock angularity and BSP was mainly examined in studies that were carried out several decades ago and has also not been proven yet. Therefore, both assumptions (BSP is hereditary, relationship between BSP and hock angularity) should be examined in future studies. Especially a dismissal of heritable components would be of significant interest for cattle breeding since in that case, it would not be necessary anymore to exclude affected

breeding animals (especially breeding bulls and their already collected semen) from breeding. In order to further clarify the aetiology, a detailed future collection of BSP cases including precise phenotypic and environmental records is inevitable.

Contrary to BSP, the assumption from 1941 that BSS is a hereditary disease has been substantiated during the last years and recent results point towards polygenetic inheritance. However, in future studies the possibility should be taken into consideration that BSP as well as BSS are complex conditions that, besides a genetic disposition, need at least one disease-causing trigger.

Interestingly, a closer view of both the diseases Human Multiple Sclerosis and BSS revealed a number of common factors. Both diseases show similarities in their disease pattern like increased muscle tonus, muscular cramps, mobile disorders, episodically occurring symptoms and disease outbreak in middle age. Certain factors leading to a deterioration (cold temperatures) or amelioration (movement/exercise) of the symptoms are equally described for both diseases. Since MS is an autoimmune disease and both MS and BSS share common factors, future studies should also examine whether BSS is also caused by an autoimmune disease. If proof is found that BSS and MS are related diseases, this will not only be of significant importance for bovine health but also for MS research since affected animals could serve as natural model animals .

Therefore, the present study achieves two objectives. On the one hand, it reviews the current state of knowledge on the spastic diseases BSP and BSS that both affect the hind limbs of cattle. On the other hand, it highlights still open questions that should be clarified in future studies.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Allenstein LC. (1981) Lameness of Cattle. Canadian Veterinary Journal 22: 65-7.

Arnault G. (1983) Bovine spastic paresis. An epidemiologic, clinical and therapeutic study in a charolais practice in France. Efficacy of lithium therapy. Bovine Practitioner 18: 236-40.

Baatz G. (2004) Physikalische Therapie für Kleintiere. Georg Thieme Verlag. S. 33.

Baker AA. (1968) A Progressive Spastic Syndrome in Cattle. Australian Veterinary Journal 44: 393.

Baumgartner W. (2005) Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere. Parey. S. 231.

Baumgärtner W., Gruber AD. (2015) Spezielle Pathologie für die Tiermedizin. Georg Thieme Verlag. 845-9.

Becker RB., Wilcox CJ., Pritchard WR. (1961) Crampy or Progressive Posterior Paralysis in Mature Cattle 1, 2. Journal of Dairy Science 44: 542-7.

Behrends J., Bischofberger J., Deutzmann R., Ehmke H., Frings S. (2016) Duale Reihe Physiologie. Georg Thieme Verlag. S. 739.

Bewermeyer H., Burghaus L. (2011) Neurologische Differenzialdiagnostik: evidenzbasierte Entscheidungsprozesse und diagnostische Pfade, mit 155 Tabellen. Schattauer. S. 263.

Bouckaert JH., De Moor A. (1966) Treatment of spastic paralysis in cattle: improved de-nervation technique of the gastrocnemius muscle and post-operative course. *Veterinary Record* 79: 226-9.

Browning GF., Rawlinson RJ., Begg AP. (1986) Spastic paresis in a Poll Hereford heifer. *Australian Veterinary Journal* 63: 367-9.

Budras K., Wünsche A. (2002) Atlas der Anatomie des Rindes. Schlütersche GmbH & Co. KG. S. 17-9.

Câmara A., Afonso J., Costa NA., Mendonça CL., Souza MI. (2008) Spastic syndrome in two cows in Northeastern Brazil Síndrome espástica em duas vacas no Nordeste Brasileiro. *CIÊNCIAS VETERINÁRIAS*: 100-1.

Correll A. (2017) Spastik nach Schlaganfall. *Cardio Vasc* 17: 30-4.

Dawson PL. (1975) The economic aspect of spastic paresis of the hind legs of Friesian cattle. *Veterinary Record* 97: 432-3.

De Vlamynck C., Pille F., Vlamynck L. (2014) Bovine spastic paresis: Current knowledge and scientific voids. *The Veterinary Journal* 202: 229-35.

Denniston JC., Shive RJ., Friedli U., Boucher WB. (1968) Spastic paresis syndrome in calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 152: 1138.

Dirksen G., Gründer H-D., Stöber M. (2006) Innere Medizin und Chirurgie des Rindes. Parey. 846- 54.

Evers J. (1948) Ist die Krampfbarkeit des Rindes dieselbe Krankheit wie die Multiple-Sklerose beim Menschen? *Tierarztl Umsch* 3: 326.

Formston C., Jones EW. (1956) A spastic form of lameness in Friesian cattle. *Vet. Rec* 68: 624-7.

Fossum TW., Duprey LP. (2007) *Chirurgie der Kleintiere*. Elsevier, Urban und Fischer. S. 1309.

Gadgil BA., Agarwal SP., Patel UG. (1970) Spastic paresis in adult Indian cattle. *Veterinary Record* 86: 694-7.

Gastl R., Ludolph A. (2007) Amyotrophe Lateralsklerose. *Der Nervenarzt* 78: 1449-59.

Gentile A. (2000) Bovine spastic paresis: an old but still not well known disease. *Proceedings of the 2nd Middle-European Congress for Buiatrics*. Vysoke Tatry, Slovakia: 20-2.

Gentile A., Pittoni S., Bergamini PF. (2002) La Paresi Spastica nel bovino di razza Romagnola. *Atti della Societa Italiana Buiatria* 34: 191-8.

Gentile A., Testoni S. (2006) Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slovenian Veterinary Research* 43: 17-29.

Goeckmann V., Rothammer S., Medugorac I. (2016) Bovine spastic paresis: A review of the genetic background and perspectives for the future. *The Veterinary Journal* 216: 64-71.

Goldenberg MM. (2012) Multiple sclerosis review. *Pharmacy and Therapeutics* 37: 175-84.

Götze R. (1932) Spastische parese der hinteren extremität bei kälber und junggrindern. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 40: 197-200.

Graumann W. (2004) Compact Lehrbuch Anatomie: in 4 Bänden. Schattauer. S. 316.

Greenough PR. (1977) A Practical Overview of the Bovine Foot: Minneapolis, November 3, 1977. College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.

Haberkamp K., Carstanjen B. (2009) Hahmentritt beim Pferd. pferde spiegel 12: 68-75.

Harper PAW. (1993) Spastic paresis in Brahman crossbred cattle. Australian Veterinary Journal 70: 456-7.

Henze T. (2004) Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. psychoneuro 30: 393-400.

Hildebrandt J-P., Bleckmann H., Homberg U. (2015) Penzlin-Lehrbuch der Tierphysiologie: Jan-Peter, Horst Bleckmann, Uwe Homberg. Springer-Verlag. S. 788, 90.

Hoeckstra P., Mul CNM. (1962) De meting van de spronggewrichtshoek bij het rund, toegepast op stieren en afstammelings groepen. . Tijdschr. Diergeneesk 87: 95-105.

Hofmann W., Bostedt H., Bardella I. (2005) Rinderkrankheiten: Innere und chirurgische Erkrankungen. UTB GmbH. S. 407.

Huppelsberg J., Walter K. (2003) Kurzlehrbuch Physiologie. Georg Thieme Verlag. S. 250, 78, 308.

Jorch G. (2013) Fetoneonatale Neurologie: Erkrankungen des Nervensystems von der 20. SSW bis zum 20. Lebensmonat. Georg Thieme Verlag. S. 218.

Keith JR. (1981) Spastic paresis in beef and dairy cattle. *Veterinary medicine, Small Animal Clinician*: VM, SAC 76: 1043-7.

König HE., Liebich H-G. (2001) *Anatomie der Haussäugetiere*. Schattauer. S. 259-72.

Lafortune J-G. (1956) Une affection spasmodique des bovins. *Canadian journal of comparative medicine and veterinary science* 20: 206.

Lang F., Lang P. (2007) *Basiswissen Physiologie*. Springer-Verlag. S. 343.

Laube W., Müller K. (2004) Der passive Muskeltonus als biophysikalische und der aktive Muskeltonus als neurophysiologische Zustandsgrösse aus physiologischer und pathophysiologischer Sicht. *Österr Z Phys Med Rehabil* 14: 1-20.

Laube W. (2009) *Sensomotorisches System: Physiologisches Detailwissen für Physiotherapeuten*. Georg Thieme Verlag. S. 109-11.

Ledoux JM. (2001) Bovine spastic paresis: etiological hypotheses. *Medical Hypotheses* 57: 573-9.

Leipold HW., Huston K., Guffy MM., Noordsy JL. (1967) Spastic paresis in beef shorthorn cattle. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 151: 598-601.

Loeffler K., Gäbel G. (2015) *Anatomie und Physiologie der Haustiere*. UTB. S. 122, 371-5.

Love J., Weaver AD. (1963) Spastic paresis in a crossbred shorthorn steer. *Vet. Rec* 75: 394-6.

Matousková O., Lojda L., Stavíková M. (1972) Heritability of the position of the hindlimbs in tarsal angles in the Czech pied cattle in relation to spastic paresis. *Veterinární medicína* 17: 159.

Michaelis R., Niemann GW. (2004) *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie: Grundlagen und diagnostische Strategien*. Georg Thieme Verlag. S. 76.

Miura M., Fukuda N., Ueki A., Ikegaya A., Ikeda A., Anan T., Takehana K., Yamaguchi E., Kim D., Sato S. (2009) Spastic paresis in a Japanese Black calf. *Japanese Journal of Veterinary Clinics* 32: 8-11.

Moll NM., Rietsch AM., Thomas S., Ransohoff AJ., Lee JC., Fox R., Chang A., Ransohoff RM., Fisher E. (2011) Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology–imaging correlations. *Annals of neurology* 70: 764-73.

Moyes CD., Schulte PM. (2008) *Tierphysiologie*. Pearson Deutschland GmbH. S. 358-61.

Müller M-P., Rothammer S., Seichter D., Russ I., Hinrichs D., Tetens J., Thaller G., Medugorac I. (2017) Genome-wide mapping of 10 calving and fertility traits in Holstein dairy cattle with special regard to chromosome 18. *Journal of Dairy Science* 100: 1987-2006.

Mutschler E., Schaible H-G., Vaupel P., Thews G. (2007) *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. S. 436-38.

Nelson RW., Couto CG., Holtermann H. (2014) *Innere Medizin der Kleintiere*. Elsevier, Urban & Fischer. S. 514.

Neustaeter A. (2015) Genome-wide association studies and fine mapping for spastic syndrome in Holstein cattle. University of Guelph.

Nuss K. (1991) Clinical case. Young Fleckvieh bull, 6 months old. *Tierarztl Prax*

19: 465, 567-8.

Palmer A., Medd R., Wilkinson G. (1984) Spinal cord degeneration in hound ataxia. *Journal of small animal practice* 25: 139-48.

Pape H-C., Kurtz A., Silbernagl S. (2014) *Physiologie*. Georg Thieme Verlag. S. 822, 38.

Pichon S. (2008) *Analyse von Festliegerursachen bei Kühen-Eine Praxisstudie*. Universität Leipzig.

Popescu V., Agosta F., Hulst HE., Sluimer IC., Knol DL., Sormani MP., Enzinger C., Ropele S., Alonso J., Sastre-Garriga J. (2013) Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 1082-91.

Pöss J. (2008) *Neurologische Störungen*. Springer-Verlag. S. 197.

Rasbach NO. (1963) Spastic paresis of the hind limbs of the offspring from bulls of the Red Danish milk breed. *Proceedings of 9th Nordic Veterinary Congress, Copenhagen, Denmark, 4- 7 July 1962*: 519.

Reiche D. (2003) *Roche Lexikon Medizin*. Elsevier Health Sciences. S. 388, 949, 1130, 724.

Rieck GW., Leipold HW. (1965) Untersuchungen über die pathogenetischen Beziehungen der Steilstellung der Hintergliedmaßen beim Rind zur spastischen Parese*. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe A* 12: 559-79.

Roberts S. (1953) A spastic syndrome in cattle. *The Cornell Veterinarian* 43: 380-8.

Roberts S. (1965) *Hereditary spastic diseases affecting cattle in New York State*.

Cornell Veterinarian 55: 637-44.

Rosenberger G. (1939) Späterkrankungen an spastischer Parese der Hintergliedmaßen beim Rind. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr 47: 18-23.

Schalk C., Hoeckstra P. (1959) Orieterend onderzoek nar het voorkomen van steilheid in de spronggewrichten bij Nederlandse runderen. . Tijdschr. Diergeneesk 84: 927-34.

Schaps KPW., Kessler O., Fetzner U. (2008) Das Zweite - kompakt: Gesundheitsstörungen - GK2. Springer-Verlag. S. 489, 506-8.

Schifferli J., Schoenenberger RA., Haefeli WE., Arnold A., Bärtsch P. (2008) Internistische Notfälle: Sicher durch die Akutsituation und die nachfolgenden 48 Stunden. Georg Thieme Verlag. S. 289.

Schmahlstieg R., Mätzke U. (1962) Untersuchungen zur Klärung des Sitzes, der Atiologie und Erblichkeit der Spastischen Parese des Rindes; 1. Mitteilung: Die Prüfung der Akkommodabilität der Strecker des Sprung- und Kniegelenks. Zentralblatt für Veterinärmedizin 9: 12-45.

Schmidt RF., Lang F., Heckmann M. (2011) Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie. Springer-Verlag. S. 117.

Skogseid I. (2014) Dystonia—new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. Acta Neurologica Scandinavica 129: 13-9.

Spelman T., Gray O., Trojano M., Petersen T., Izquierdo G., Lugaresi A., Hupperts R., Bergamaschi R., Duquette P., Grammond P. (2014) Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. Annals of neurology 76: 880-90.

Straiton EC., Hollwich W. (1978) Rinder-und Kälberkrankheiten+ Geburtshilfe:

erkennen, behandeln, vermeiden. BLV-Verlag-Ges. S. 143-4.

Tenszen A. (1998) Spastic syndrome in a Canadian Hereford bull. *The Canadian Veterinary Journal* 39: 716-7.

Tolhoek E. (2014) Progressive bilateral (spastic) paresis, ataxia posterior and a decreased perineum tone in Dutch dairy goats: Pathophysiology. Utrecht University.

Touati K., Gangl M, Grulke S, Peters F, Serteyn D. (2003) La parésie spastique du quadriceps fémoral: une nouvelle entité clinique chez le veau de race Blanc Bleu Belge. *Ann Méd Vét* 147: 261-5.

Van den Berg F. (2011) *Angewandte Physiologie Band 1*. Georg Thieme Verlag. S. 188-90.

Van Doormaal B. (2013) Current Perspective on Crampiness in Holsteins. *Canadian Dairy Network Monthly Extension Article*: 1-3.

van Gastel- Jansen A., Frederik GH. (1962) Pathological changes in the tarsi of cattle suffering from paresis spastica, examined by means of X-rays. *Veterinary Record* 74: 1260-3.

van Huffel X., de Moor A., Lampo P. (1986) Bovine spastic paresis: genetic and environmental factors. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift (Belgium)* 55:1: 21-30.

Vertenten G. (2006) Recente evolutie van spastische parese bij het kalf. *Het Dierenartsen Weekblad* 44: 14-7.

VIT (2014) Beschreibung der Zuchtwertschätzung für Milchleistungsmerkmale,

Zellzahl, Exterieurmerkmale, Nutzungsdauer und Zuchtleistungsmerkmale. Verden.

Vlaminck L., De Moor A., Martens A., Steenhaut M., Gasthuys F., Desmet P., Van Branteghem L. (2000) Partial tibial neurectomy in 113 Belgian blue calves with spastic paresis. *The Veterinary Record* 147: 16-9.

von Engelhardt W., Breves G., Diener M., Gäbel G. (2015) *Physiologie der Haustiere*. Georg Thieme Verlag. S. 131-6, 52.

Wehnert M., Hoeltzenbein M. (1999) Emery-Dreifuss Muskeldystrophie-genetische Dissektion eines Phanotyps. *Medizinische Genetik* 11: 513-6.

Weisser M. (2016) Tetanus im Jahr 2016. *Swiss Medical Forum*. 584-8.

Wells GAH., Hawkins SAC., O'Toole DT., Done SH., Duffell SJ., Bradley R., Hebert CN. (1987) Spastic syndrome in a Holstein bull: a histologic study. *Veterinary Pathology Online* 24: 345-53.

Wheat JD. (1960) Spastic lameness of the hindlimbs of an Aberdeen Angus heifer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 137: 659-60.

Wiesner E. (1960) *Erbschäden der landwirtschaftlichen Nutztiere*. S. Fischer Verlag. S. 79-81.

Wijeratne WV. (1976) Heritability of spastic paresis. *Veterinary Record* 98: 139-40.

Wirth D., Diernhofer K. (1943) *Lehrbuch der Inneren Krankheiten der Haustiere*. Ferdinand Enke Verlag. S. 558-9.

Zägelein W. (2013) *Muscles for life*. Springer-Verlag. S. 151.

Zalpour C., Augustin M. (2010) Anatomie, Physiologie: Lehrbuch für Physiotherapeuten, Masseure/medizinische Bademeister und Sportwissenschaftler. Elsevier, Urban & Fischer. S. 64.

VIII. ANHANG

top agrar 11/2017: Spastische Parese: Ist die Lähmung erblich?

Aus der Forschung



Foto: Rinderklinik LMU München

Die Lähmung der Hintergliedmaßen ist Anzeichen der Spastischen Parese.

Spastische Parese: Ist die Lähmung erblich?

Die Bovine Spastische Parese (BSP) gilt in der Literatur bislang stets als erblich. Die Doktorandin Victoria Göckmann und Wissenschaftler der Tierärztlichen Fakultät der Uni München zeigen, dass die Annahme zwingend überprüft werden muss.

Bei der Spastischen Parese handelt es sich um eine ein- oder zweiseitige fortschreitende Lähmung der Hintergliedmaßen beim Rind. Sie kommt vereinzelt bei allen Rassen vor. Die Lähmung tritt in einer frühen Form mit bis zu etwa acht Monaten oder einer späten Form mit zwei bis sechs Jahren auf. Das Krankheitsbild zeigt sich beim Aufstehen, Stehen und Laufen. Im Liegen sind erkrankte Tiere unauffällig.

Seit der ersten Beschreibung der Krankheit im Jahr 1922 besteht die Annahme, dass die Krankheit erblich bedingt ist. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Krankheit,

doch keine stellte die Erblichkeit an sich in Frage. Selbst bei Risikoanpaarungen mit erkrankten Elterntieren wurden keine oder nur wenige erkrankte Kälber geboren. Ebenfalls gegen die Erblichkeit spricht: Beim Einsatz eines Besamungsbullen, der Anlagenträger ist, wäre wie auch bei anderen rezessiv vererbten Erkrankungen, mit einem unmittelbaren Anstieg erkrankter Nachkommen zu rechnen. Seit der Einführung der künstlichen Besamung stieg die Zahl der Erkrankungen jedoch nicht. Folglich dürfte nie ein Anlagenträger Besamungsbulle gewesen sein, was wiederum unwahrscheinlich scheint.

Um die Ursache für das Auftreten von BSP aufzuklären und eine Erblichkeit zu be- oder widerlegen, ist die Zusammenarbeit mit Tierärzten nötig. Sie müssen auftretende Fälle der Erkrankung und deren Form sowie Umweltfaktoren dokumentieren.

Quelle: topagrar (2011). "Spastische Parese: Ist die Lähmung erblich?" Top Agrar 11: R14.

IX. DANKSAGUNG

An allererster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Ivica Međugorac bedanken. Aufgrund seines entgegengebrachten großen Vertrauens konnte die vorliegende Arbeit überhaupt erstellt werden. Vielen Dank für die Überlassung des interessanten Themas, die Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und der zugehörigen Veröffentlichungen und die stetige Geduld.

Ein sehr großes und herzliches Dankeschön geht an meine Mitbetreuerin Dr. Sophie Rothhammer für ihre Hilfe und Unterstützung. Sie hat mich während der gesamte Zeit fachlich und mental unterstützt. Sie hat mich besonders durch ihre äußerst liebenswerte, positive und zielstrebige Art für die Arbeit und die Aktivitäten am und außerhalb des Lehrstuhls begeistert. Sie war für mich zu jeder Zeit und in vielerlei Hinsicht ein wertvoller Ansprechpartner und ich schätze sie sehr.

Auch ein sehr herzliches und großes Dankeschön geht an Dr. Elisabeth Kunz. Sie hat mich bei den Veröffentlichungen und der Arbeit mit ihrem großen Wissen unterstützt und hatte immer ein offenes Ohr für all meine Fragen. Auch ihre positive und lebensfrohe Art hat mich während der Erstellung der Veröffentlichungen und der Arbeit begeistert.

Für die Bereitstellung von Datenmaterial danke ich Herrn Bernhardt Luntz vom Institut für Tierzucht (LfL).

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Feist von der Rinderklinik (LMU), die mir Bildmaterial zur Verfügung gestellt hat und mir Fragen verschiedenster Art beantwortet hat.

Ein liebes Dankeschön auch an meine ehemaligen und aktuellen Mitdoktoranden Dr. Marc-Philipp Müller, Kristin Heidrich, Fanny Bitzer, Kim Eck und Regina Thum. Auf den persönlichen, privaten und fachlichen Austausch habe ich mich immer sehr gefreut.

Herzlichen Dank an das gesamte Team des Lehrstuhls, besonders an Frau Karina Schadt und Herrn Martin Dinkel, die mir während der gesamten Erstellung der Veröffentlichungen und Arbeit stets zur Seite standen. Vielen Dank dafür!

Ein ganz großes Dankeschön gilt auch Sebastian Empl für seine riesige Unterstützung auf meinem gesamten Weg zur Tierärztin und nun bei der Erstellung dieser Arbeit. Vielen Dank für die unendliche Geduld, die tatkräftige Unterstützung, für deine sehr aufbauende, pragmatische und vor allem liebenswerte Art und das große Verständnis für all die Situationen, die ein Tiermedizinstudium und die Erstellung einer Doktorarbeit mit sich bringen. Danke für alles und besonders, dass es dich gibt!

Gerne möchte ich überhaupt all den Menschen danken, die mich während der gesamten Zeit an der Tierärztlichen Fakultät begleitet haben. Es war eine sehr schöne und prägende Zeit.

Ein ganz großer und lieber DANK an meine Familie. Ohne euren Glauben an mich und meine Vorhaben wäre all dies nicht möglich gewesen. Gemeinsam und ohne Scheu vor jeglichem Aufwand und Hindernissen habt ihr mir diesen Weg ermöglicht. Ihr habt mich während sämtlicher Höhen und Tiefen unterstützt. Euer großer Rückhalt und eure Begleitung auf meinem Weg haben mich zu der Person gemacht, die ich heute bin. Vielen Dank für eure selbstlose und äußerst liebenswerte Unterstützung!

Ich danke meinen Eltern für sehr vieles, doch an dieser Stelle gilt ein besonderer Dank meinem Vater, der ein große Interesse für meinen Ausbildungsweg hat und mich in vielerlei Hinsicht ausschlaggebend für das Tiermedizinstudium und die Erstellung dieser Arbeit unterstützt hat. Meiner Mutter danke ich ebenfalls für das große Interesse und ganz besonders für ihre stets tatkräftige Unterstützung. Zu jeder Tages- und Nachtzeit hatte Sie ein offenes Ohr für mich, hat mich besonders bei Entscheidungen und in kritischen Situationen begleitet und mit ihrem äußerst großen und umfangreichen Wissen essentiell unterstützt.

Meinem Bruder danke ich besonders für seine aufbauenden Worte zum richtigen Zeitpunkt, das ständige Vertrauen, welches er mir entgegengebracht hat, und vor allem für die Aktivitäten außerhalb unserer Ausbildungen. Es war immer schön, wenn wir gemeinsam unterwegs waren!

Zu guter Letzt danke ich meinen lieben Großeltern und meinem Urgroßvater, die mich ebenfalls sehr geprägt haben und durch die ich zu der Person geworden bin, die ich heute bin. Mein Urgroßvater ist mir den Weg als Tierarzt vorangegangen, den ich stolz und dankbar bin auch einschlagen zu dürfen.