



DER MDR1-GENDEFEKT

Von Wurmkuren und Verhaltensauffälligkeiten

Die Einschränkungen hinsichtlich Parasitenbekämpfung, Medikamenten und Narkoserisiken bei vom MDR1-Gendefekt betroffenen Hunden sind vielen Besitzern, Züchtern, Hundetrainern und Tierärzten bekannt. Dass diese Genmutation, die sich vorwiegend in der Rassegruppe der Hüte- und Treibhunde austobt, die Aktivität der passiven Stressachse empfindlich stört, weiss jedoch kaum jemand.

VON DANIELA RETTICH UND PD DR. UDO GANSLOSSER

«Pass bloss auf, dass dein Hund keine Pferdeäpfel frisst!» Dieser Satz ist wie ein siamesischer Zwilling mit dem MDR1-Gendefekt verwachsen. Gräbt man jedoch ein bisschen tiefer, schaut man oft in ratlose Gesichter und so richtig erklären, warum man aufpassen soll, können die meisten Menschen dann nicht. Es hat mit der Wurmkur zu tun. Vor allem das Präparat Ivermectin und seine verwandten Wirkstoffe, die in verschiedenen Wurmkuren für Klein- und Grosstiere vorkommen, können für Hunde mit dem MDR1-Gendefekt kritisch werden. Spuren dieses Wirkstoffes werden mit dem Kot wieder ausgeschieden, weshalb bei Pferdeäpfeln oder Schafskot besondere Vorsicht geboten ist.

Seit 2003 werden diese Arzneimittelunverträglichkeiten im Zusammenhang mit dem Gendefekt von der Justus-Liebig-Universität Giessen erforscht und sind somit weitläufig bekannt. Weniger bekannt sind die Auswirkungen auf die körpereigenen Hormone des Hundes, daher befasst sich dieser Artikel mit der damit verbundenen erhöhten Stressanfälligkeit.

Das MDR1-Gen verstehen

Um zu verstehen, weshalb viele vom Gendefekt betroffenen Hunde stressanfälliger sind, fangen wir mit der Erklärung an, welche wichtige Aufgabe das MDR1-Gen überhaupt hat. Die Abkürzung MDR kommt aus

Foto: shutterstock.com

dem englischen Multi Drug Resistance. Eine sinnvolle deutsche Übersetzung ist mir bis heute nicht gelungen. Das ist auch nicht so relevant, denn die Bezeichnung ist ohnehin etwas irreführend. Durch das Wort «Drug» reduzieren viele Menschen die Auswirkungen des Gendefekts auf Toxine und Arzneimittel. Dies führt dann zu eigenartigen Aussagen wie: «Der MDR1-Gendefekt hat keine gesundheitlichen Folgen für den Hund, sofern man die Pferdeäpfel etwas im Auge behält.» Dem ist leider nicht so.

Das MDR1-Gen ist zuständig für die Produktion des P-Glykoproteins (P-gp), das zu den sogenannten Transport-Eiweissen gehört. P-gp ist unter anderem an der Blut-Hirn-Schranke aktiv, welche wie eine Barriere zwischen dem Blutkreislauf des Körpers und dem Nervengewebe des Gehirns wirkt. Das P-Glykoprotein hat dort die wichtige Aufgabe, das zentrale Nervensystem vor der Anhäufung aller Substrate, die durch das P-gp transportiert werden, zu schützen. Man kann sich diesen Prozess wie ein Taxi vorstellen, das die Moleküle aus dem Nervengewebe des Hirns durch die Blut-Hirn-Schranke wieder zurück in den Blutkreislauf bringt und dort aussteigen lässt. Dadurch wird die Konzentration dieser Stoffe im Gehirn auf einem gesunden Niveau gehalten.

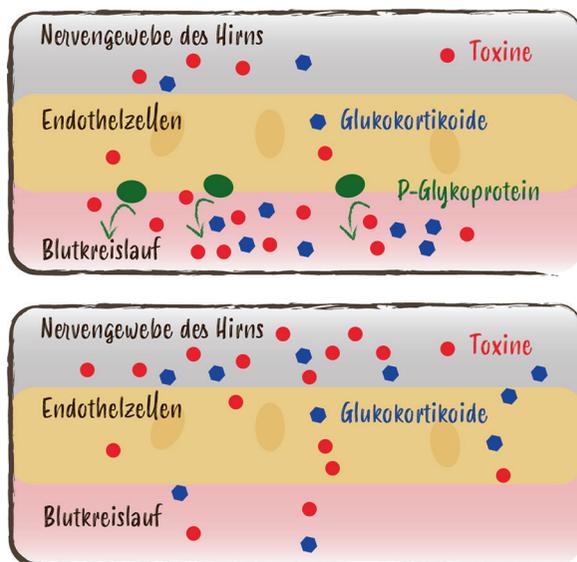
Zu den Substraten, die mit diesem Eiweiss reisen, gehören neben vielen Wirkstoffen auch die körpereigenen Glukokortikoide, Hormone aus den Nebennierenrinden. Das P-Glykoprotein filtert also nicht nur Toxine, sondern

reguliert auch die Menge der Hormone Kortisol und Aldosteron, die ins Nervengewebe übertreten. Der MDR1-Gendefekt führt nun dazu, dass das MDR1-Gen kein funktionierendes oder sogar überhaupt kein P-Glykoprotein mehr herstellen kann – somit fehlt der enorm wichtige Kontrollmechanismus, der einer Überschwemmung des zentralen Nervengewebes durch Hormone und Toxine entgegenwirkt.

Defekte Gene werden im Status mit einem «-» gekennzeichnet. Der Status MDR1 -/- (bei Laboranalysen auch mit MDR1/MDR1 angegeben) bedeutet also, dass beide Gene (homozygot) von der Mutation betroffen sind. Solche Hunde sind folglich nicht mehr in der Lage, das wichtige P-Glykoprotein zu bilden. An der Blut-Hirn-Schranke findet somit keine Regulierung der Toxine und Hormone mehr statt, und die Stoffe gelangen ungehindert ins zentrale Nervensystem. Auch Trägerhunde mit Status +/- können von einer erhöhten Stressanfälligkeit betroffen sein. Das eine defekte Gen führt bei diesen Tieren zu einer verminderten Bildung von P-Glykoprotein und somit ebenfalls zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Toxine und Glukokortikoide.

Mit etwas Weitsicht kann verhindert werden, dass ein homozygot betroffener Hund an einer Vergiftung stirbt. Das klingt jetzt ziemlich nüchtern, doch mittlerweile sind rund 44 Arzneiwirkstoffe bekannt, die betroffenen Hunden nicht guttun. Mit dieser Arzneimittelliste (siehe www.vetpharm.uzh.ch/wir/varia/pgmdr1.htm) ist es möglich, bei einer benötigten Therapie zu reagieren, Alternativen zu suchen und so das Vergiftungsrisiko zu minimieren. Auch die Problematik mit den Pferdeäpfeln und dem Schafskot bekommt man mit einem Maulkorb in den Griff. Worauf wir allerdings keinen Einfluss haben, sind die körpereigenen Hormone, die einen grossen Einfluss auf die Stressreaktion eines Hundes haben.

Wird ein Hund einem Stressor ausgesetzt, finden im Organismus komplexe Abläufe statt, die nur einem Zweck dienen: Den ganzen Hund psychisch und physisch auf verschiedenen Ebenen darauf vorzubereiten, diese bedrohliche Situation unbeschadet zu meistern. Wenn eine Erstreaktion durch die aktive Stressachse (Adrenalin und Noradrenalin als Kampf- oder Fluchtreaktion) auf die neue Lage nicht erfolgreich ist, kommen die Glukokortikoide aus den Nebennierenrinden zum Einsatz. Zwei der Hauptakteure in dieser Konfliktbewältigungsstrategie sind das Stresshormon Kortisol und das Salz- hormon Aldosteron.



Blut-Hirn-Schranke mit (oben) und ohne P-Glykoprotein.



Die Wirkung dieser Botenstoffe ist vielseitig: **Kortisol** stimuliert die Glukoseproduktion, es kommt zu einem Anstieg des Blutzuckers. Der Blutdruck wird erhöht, gleichzeitig wird das Immunsystem unterdrückt und der Stoffwechsel wird beeinflusst. Funktionen, die nicht unmittelbar dem Überleben dienen, werden durch die Aktivierung dieser passiven Stressachse abgeschaltet, um Energie zu sparen.

Aldosteron greift in den Elektrolythaushalt ein, indem es Natrium zurückhält und vermehrt Kalium ausschwemmt. Dadurch wird die Muskelaktivität verbessert. Das Salzhormon beeinflusst ebenfalls die Kontraktion der Blutgefässe. All diese Massnahmen führen zu einer gesteigerten Leistungsfähigkeit von Körper und Geist mit nur einem Ziel: dem Überleben. Was hat das nun mit dem MDR1-Gendefekt zu tun?

Auswirkungen des Defekts

Wie eingangs erwähnt, werden Kortisol und Aldosteron durch das Eiweiss P-Glykoprotein transportiert. Bei vom MDR1-Gendefekt betroffenen Hunden fehlt dieses Protein, was die Blut-Hirn-Schranke für die Glukokortikoide durchlässiger macht. Bei jeder Aufregung gelangt dadurch Kortisol und Aldosteron in hoher Konzentra-

tion ins zentrale Nervengewebe. Durch ein ausgeklügeltes Rückkoppelungssystem kommunizieren Hypothalamus, Hypophyse und die Nebennierenrinden der passiven Stressachse miteinander und regulieren so die Menge der Glukokortikoide. Der «Füllstand» dieser Hormone wird durch Sensoren an den Blutgefässinnenwänden an den Hypothalamus gemeldet, der dann je nach Bedarf diese Botenstoffe anfordert oder abbestellt – salopp ausgedrückt. Durch das fehlende P-Glykoprotein gerät dieser Regelkreis der passiven Stressachse allerdings aus dem Takt und es kommt zu einer Endlosschleife von Ausschüttung und Drosselung der Produktion der Glukokortikoide.

Durch die äusserst träge Abbauzeit von Kortisol – es kann Stunden bis Tage (!) dauern, bis das Hormon nach einem massiven Schub seinen Ruhewert wieder erreicht hat – irrt der Botenstoff lange in hoher Konzentration durch das Nervengewebe des Gehirns. Durch seine hohe Fettlöslichkeit und das geringe Gewicht gelingt es dem Hormon, praktisch in jede Zelle vorzudringen. Wird betroffenen Hunden keine Erholungszeit gegönnt und kein sinnvolles Stressmanagement praktiziert, stehen diese Tiere permanent unter dem Einfluss eines erhöhten Kortisolspiegels: sie stehen unter Dauerstress. Die gesundheitlichen Belastungen dieses gestörten Regelkreises können sich sehen lassen – im negativen Sinne. >

Als Halter eines Kurz- oder Langhaar-Collies sollte man seinen Hund unbedingt auf das MDR1-Gen testen lassen. Die Rassen sind sehr häufig vom Defekt betroffen.

Zu den Langzeitfolgen eines dauerhaft erhöhten Kortisolspiegels gehören Magenprobleme, Gewichtsverlust, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Lernschwächen und Diabetes Typ II, um nur einige zu nennen. Das Immunsystem ist im Eimer und es besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Krankheiten. Der durch die Glukosefreisetzung angestiegene Blutzuckerspiegel fördert die Ausschüttung von Insulin, wodurch es zu einer Bauchspeicheldrüseninsuffizienz kommen kann.

Die hohe Konzentration von Kortisol wirkt sich auch negativ auf die Produktion von Testosteron aus. Beide Hormone werden aus demselben Grundstoff gebildet, die vermehrte Kortisolbildung führt demzufolge zu einem Testosteronmangel. Die Nebennierenrinden werden durch die gesteigerte Aktivität in hohem Masse belastet, das Risiko einer Nebennierenrindeninsuffizienz steigt.

Auch auf der Seite von Aldosteron ist mit gravierenden Folgen zu rechnen. Ist der Hund einer dauerhaft erhöhten

Aldosteronkonzentration ausgesetzt, kommt es zu einer Verschiebung des pH-Wertes in den basischen Bereich, was die Gefahr einer Alkalose verstärkt. Natrium, das nun vermehrt in den Nieren zurückbehalten wird, blockiert die Nierenkanälchen, die dadurch kein Magnesium mehr aufnehmen können. Es ist mit Durchblutungsstörungen und Muskelkrämpfen zu rechnen. Die vermehrte Ausschwemmung von Kalium führt zu einem Mangel desselbigen. Die Folge davon können hypokaliämische Lähmungserscheinungen sein. Zusätzlich leidet der Hund an Bluthochdruck, was längerfristig Herz und Blutgefäße belastet. So viel zur Gesundheit betroffener Hunde.

Feingefühl erforderlich

Neben den körperlichen Beschwerden, die oft lange unbemerkt bleiben, fällt dieses Chaos im Hormonhaushalt zuerst durch das Verhalten der Tiere auf. Natürlich hängt es von vielen verschiedenen Faktoren

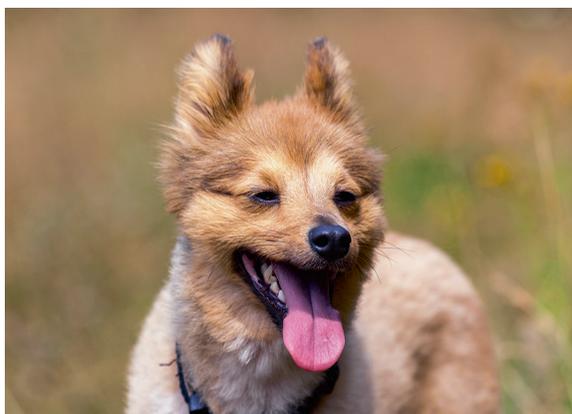
Auch der Langhaar Whippet gehört zu den Rassen, die häufig vom MDR1-Gendefekt betroffen sind.



Fotos: Adobe Stock

ab, wie stressanfällig ein Hund ist. Doch gerade bei instabilen MDR1 +/- Hunden kommt es sehr schnell zu Stresssymptomen und Verhaltensauffälligkeiten. Sie hecheln viel, zeigen deutliche körperliche Stressanzeichen und sind mit neuen und teilweise auch bekannten Situationen heillos überfordert. Das hat nicht zuletzt auch damit zu tun, dass das deklarative Langzeitgedächtnis, das Erfahrungen, Erlebnisse, Konfliktlösungen etc. abspeichert, arg in Mitleidenschaft gezogen wird.

Im dafür zuständigen Teil des Gehirns (Hippocampus) finden wir die grösste Dichte an Kortisolrezeptoren im gesamten zentralen Nervensystem. Rezeptoren kann man sich wie Schliesszylinder vorstellen, in die das passende Hormon wie ein Schlüssel gesteckt wird. Wenn das zentrale Nervensystem durch das fehlende P-Glykoprotein von Kortisol überschwemmt wird, docken diese Moleküle an den vielen Rezeptoren an und blockieren dadurch den Hippocampus. Der Hund ist



Vom Gendefekt betroffene Hunde können mit neuen und teilweise auch bekannten Situationen heillos überfordert sein. Der Umgang damit erfordert viel Feingefühl vonseiten des Halters.

dann nicht mehr in der Lage, Informationen aus dem deklarativen Langzeitgedächtnis abzurufen.

Um es deutlicher zu formulieren: Der Hund kann auf eine Situation nicht mehr sinnvoll und überlegt reagieren, weil er keinen Zugriff mehr auf seine erlernten und abgespeicherten Konfliktlösungen hat! An dieser Stelle nützt es dann auch nichts, Druck auf den Hund auszuüben oder ihn zu nötigen, nicht lösbare Situationen auszuhalten. Im Gegenteil: Der überforderte Hund hat keinen Plan, keine Lösung, keine Idee. Alles, was da ist, ist Stress und daraus resultieren dann oft ganz kuriose und für den Hundehalter sinnlose Übersprungshandlungen und unangemessene Reaktionen.

Und genau an diesem Punkt muss einfach mehr Feingefühl her! Nicht jedes Nichttun ist ein Nichtwollen, sondern Kortisol bedingt ein Nichtkönnen. Unter Stress – egal, ob vom Gendefekt betroffen oder nicht – sind kein Lernen und kein Arbeiten mehr möglich. Ganz oft werden solche Situationen zum Leidwesen des Hundes jedoch völlig falsch eingeschätzt, weil auch das Wissen fehlt.

Gerade bei Vierbeinern aus vom Gendefekt betroffenen Rassegruppen muss bei Verhaltensauffälligkeiten und erhöhter Stressanfälligkeit bei Besitzern und Trainern ein rotes MDR1-Lämpchen nicht nur aufleuchten, sondern hell und penetrant blinken. Diese Tiere brauchen unbedingt mehr Verständnis, andere Trainingsansätze, ein individuelles Stressmanagement und die Unterstützung und das Einfühlungsvermögen seitens ihrer Besitzer. 🐾

Daniela Rettich ist BLV*-anerkannte Hundetrainerin und Autorin des Buchs «Der MDR1 Gendefekt».

* Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV)

PD Dr. Udo Gansloßer ist Zoologe und Verhaltensforscher.

Weitere Infos unter www.mdr1gendefekt.com.

BETROFFENE HUNDERASSEN

Rasse	Anteil MDR1 +/-
Australian Shepherd	17 – 46 %
Australian Shepherd (Mini)	20 – 50 %
Berger Blanc Suisse	14 %
Border Collie	1 – 2 %
Deutscher Schäferhund	6 – 10 %
English Shepherd	7 – 15 % meist heterozygot ¹
Kurzhaar Collie	68 %
Langhaar Collie	55 – 57 %
Langhaar Whippet	42 – 65 %
McNab	17 – 30 %
Unspezifizierte Mischlinge	2 – 7 %
Hütehunde-Mischlinge	6 – 7 %
Old English Sheepdog (Bobtail)	1 – 11 % meist heterozygot ¹
Shetland Sheepdog(Sheltie)	7 – 35 %
Silken Windhound	18 – 30 %
Wäller	17 – 19 % meist heterozygot ¹

¹Heterozygot = mischerbig (Trägerhunde +/-)

Quelle: Justus-Liebig-Universität Giessen – Deutschland
<https://mdr1-defekt.transmit.de/mdr1-defekt-betroffene-rassen>