



Der MDR1-Defekt

eine kleine Zusammenfassung des Seminars am 22.10.2005
unter Leitung von Dr. Joachim M. Geyer,
Dipl. oec. troph. Barbara Döring und Josè R. Godoy Berthet.

MDR ist die Abkürzung für „Multi Drug Resistance“.
Das MDR1-Gen ist zuständig für die Bildung von P-glycoprotein (P-gp). P-gp wird benötigt für den Membrantransport von Arzneistoffen (oder anderen Substanzen). Um die Auswirkungen eines Defektes dieses Gens zu verstehen braucht man eine kurze Erläuterung, wozu es (bzw. P-gp) eigentlich notwendig ist.

Dr. Geyer erklärte hierzu leicht verständlich die Funktionsweise der Blut-Hirnschranke (wenngleich dieses Gen auch nicht nur hier benötigt wird). Zur fehlerfreien Funktion wird P-gp benötigt in:

- Leber
- Niere
- Dünn- und Dickdarm
- Blut-Hirn-Schranke
- Blut-Hoden-Schranke
- Blut-Plazenta-Schranke.

Wir sehen also, dass Hunde mit MDR1-Defekt nicht nur im Gehirn betroffen sind. Leider scheinen wir bisher nur die Spitze des Eisberges zu kennen.

Das Gehirn ist mit Blutgefäßen durchzogen, die es mit Sauerstoff, Nährstoffen etc. versorgen. Hierzu ist die Innenwand der Blutgefäße mit Endothelzellen ausgekleidet. Diese muss man sich wie kleine, dicht schließende Schleusen vorstellen. In den Endothelzellen befinden sich sogenannte selektive Membrantransporter. Selektiv, weil sie jeweils bestimmte Stoffe, die gerade benötigt werden, gezielt aus dem Blut selektieren und ins Gehirn transportieren. Das können z.B. Aminosäuren, Vitamine, Mineralstoffe oder Glukose sein. Durch einen entgegengesetzten Efflux durch Membrantransporter schützt sich das Gehirn vor dem Eindringen von Fremdstoffen. Das intakte MDR1-Gen schützt aber auch Krebszellen vor der Zerstörung durch eine Behandlung mit Chemotherapie. Daher wird in der Krebstherapie mitunter versucht, P-gp zeitweilig gezielt auszuschalten.

Die meisten Fremdstoffe wie Arzneimittel, Umweltgifte etc. sind lipophil, was soviel bedeutet wie fettliebend. Sie haben die Angewohnheit, sich an Fett zu binden und dort anzureichern. Lipophile Stoffe können die Membranbarriere der Blut-Hirn-Schranke überwinden, werden sie nicht durch MDR1 zurückgehalten.

Entdeckt wurde das MDR1 1976 in Zellen (CHO), die gegen Chemotherapie resistent waren. Die funktionierende Schranke in der Zelloberfläche machte diese Krebszellen dabei unangreifbar.

Um den Auswirkungen dieses Proteins weiter auf die Spur zu kommen wurden Versuche mit sogenannten „Knock-Out-Mäusen (k.o.)“ durchgeführt, bei denen MDR1 gezielt



ausgeschaltet wurde. Dieser MDR1-Defekt ist also gezielt hervorgerufen wurden, im Gegensatz zum MDR1-Defekt des Hundes.

Diese k.o. Mäuse sind phänotypisch (vom Erscheinungsbild her) absolut unauffällig. Entdeckt wurde aber eine Überempfindlichkeit gegen Ivermectin 1994 eher zufällig, da in einem Labor mit diesen Mäusen ein Milbenbefall eintrat und man diesen mit Ivomec® (Ivermectin) behandelte.

Am nächsten Morgen waren alle Mäuse ohne intaktes MDR1-Gen (-/-) tot. Alle anderen und auch die, die nur ein defektes Gen trugen (+/-) waren vollkommen fit. Der Verdacht lag natürlich nahe, dass es eine bisher unbekannte Reaktion auf Ivermectin bei den reinerbig vom MDR1-Defekt betroffenen Mäusen gegeben hat. Um dieses zu belegen führte man einen sogenannten LD₅₀-Test an den Mäusen (+/+, +/- und -/-) durch. LD₅₀ (= letale Dosis 50%) ist diejenige Dosis, bei welcher 50% aller Versuchstiere sterben. Die LD₅₀ liegt für die MDR1 (-/-) bei 0,7 – 0,8 mg Ivermectin /kg Körpergewicht, für die MDR1 (+/+) Mäuse aber bei 50 – 60 mg/kg Körpergewicht. Da Mäuse und Ratten als allgemein unempfindlicher gegenüber Giften gelten, Hunde aber nicht, ist die Toleranzgrenze bei MDR1(-/-) - Collies sicher um einiges niedriger.

Schon 1983 berichtete W.C. Campbell über einen Wirkstoff namens Ivermectin, der eine wirkungsvolle Waffe gegen Parasiten darstellte, - und zwar sowohl gegen innere wie auch äußere. Das war revolutionär, denn bis dahin konnte man entweder innere oder äußere Parasiten bekämpfen (oder man musste zwei Wirkstoffe miteinander kombinieren), ein so praktisches Allroundpräparat hatte es zuvor nicht gegeben.

Aber bereits im selben Jahr berichtete R.L. Seward über unerwünschte Reaktionen von Hunden, denen Ivermectin verabreicht worden ist. In der Hauptsache handelte es sich dabei um Collies. Man nannte diese Collies fortan „Ivermectin-sensitive Collies“ (ISC). Wir sehen also, dass diese Überempfindlichkeit nicht erst seit Gestern vorhanden ist.

Für Ivermectin-sensitive Collies ist eine Dosis von 200 µg/kg Körpergewicht Ivermectin tödlich! Andere (ohne MDR1-Defekt) tolerieren 2000 µg/ kg Körpergewicht, **also das Zehnfache !**

Nach 600 µg/kg Körpergewicht hat der ISC eine 31-fach höhere Konzentration im Gehirn als im Plasma, während andere Spezies einen Gehirn/Plasma-Quotienten von 0,01 – 0,1 haben.

Die Folgen nach einer normal dosierten Gabe von Ivermectin (oder anderen Avermectinen) bei den betroffenen Tieren können wie folgt aussehen:

- Ataxie
- Tremor
- Desorientiertheit
- Hypersavilation
- Mydriasis
- Überempfindlichkeit gegen taktile (berührende) und akustische Reize
- Koma
- Tod

In den allermeisten Fällen ist die Gabe von Ivermectin in entsprechender Dosis für ISC oder andere betroffene MDR1(-/-) - Hunde tödlich. Man kann versuchen, den Hund durch intensivmedizinische Behandlung zu stabilisieren, allerdings hilft das nur selten. Fragen Sie



also niemals NACH der Verabreichung eines Medikamentes/Insektizides, ob Ihr MDR1-defekter Hund dieses verträgt. Viel kann man im Nachhinein nämlich nicht mehr tun. Auch sind bleibende Schäden nach einem länger andauernden Koma nicht auszuschließen, weder im Hirn noch an den Organen, Leber, Niere, Darm etc.

Da ich Australian Shepherds züchte, habe ich mir nur die relevanten Zahlen für diese Rasse notiert, - sollten Sie eine andere betroffene Hunderasse besitzen informieren Sie sich doch bitte bei der Universität Gießen:

http://www.vetmed.uni-giessen.de/pharmtox/mdr1_defekt.html

Schauen Sie in nächster Zeit bitte öfter einmal dort hinein, die Seite wird überarbeitet und umfangreicher werden.

Ebenfalls geforscht wird an der Universität Washington/USA; deren Liste über Wirkstoffe, die dem MDR1-Defekt betroffenen Hund gefährlich werden kann, sich leicht von der der Uni Gießen unterscheidet:

<http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/#Breeds>

Von 333 getesteten Australian Shepherds erwiesen sich 67,9 % als $+/+$ = nicht betroffen,
25,2 % als $+/-$ = Träger und
6,9 % als $-/-$ also betroffen.

Es stehen uns Aussie-Züchtern also (wenigstens theoretisch) 2/3 Hunde unserer Rasse als mögliche freie Zuchtpartner ($+/+$) zu unseren ($-/-$) - Hunden oder ($+/-$) - Hunden zur Verfügung, - sofern diese getestet wären jedenfalls.

Betroffene Hunderassen können sein:

Collie (Kurz- und Langhaar), Sheltie, Australian Shepherd, Mini Australian Shepherd, Wäller, Bobtail, Border Collie und Bearded Collie. Bei den Bearded Collies hat man bisher keinen betroffenen Hund oder Träger gefunden, allerdings wurden auch nur 29 Beardies getestet, so dass das auch Zufall sein kann. Weitere betroffene Rassen sind der English Shepherd, Longhaired Whippet, McNab, Silken Windhound, wobei die letzteren in Deutschland eher selten sind.

Kommen wir zu der *Allel-Frequenz (Häufigkeit des defekten Allels im Vergleich zu allen vorhandenen Allelen = 2 Allele pro Tier)*.

| Land: | insgesamt getestete Hunde: | Allel-Frequenz: |
|-----------------|-----------------------------------|------------------------|
| Deutschland | 578 | 54,6 |
| USA | 161 | 51 |
| England | 94 | 60 |
| Australien | 61 | 56 |
| USA (Nord-West) | 40 | 56 |
| Frankreich | 25 | 64 |

Die Allel-Frequenz ist also weltweit in etwa gleich (zwischen 51 und 64 %).

Bestimmte Arzneistoffe (nicht nur Ivermectin) verursachen beim MDR1($-/-$) betroffenen Hund nicht nur eine höhere Anreicherung im Gehirn, sondern auch in der Leber. Denn die



Ausscheidung der Wirkstoffe funktioniert nicht mehr richtig. Nach 90 Minuten stellt man eine starke Anreicherung im Hirn und den Hoden fest. Der Wirkstoff staut sich in der Leber, wird viel zu langsam ausgeschieden. Die Ausscheidung im Darm ist sehr vermindert, der Blutspiegel viel höher als normal.

Hier einige Beispiele:

Ivermectin: 87 x höher im Hirn

Digoxin: 35 x höher im Hirn

Loperamide: 13 x höher im Hirn

Dr. Geyer setzt die Liste hier noch fort, leider konnte ich nicht schnell genug mitschreiben.

Therapiezwischenfälle gab es nach Gaben von Ivermectin, Moxidectin, Doramectin und Loperamid.

Es ist wissenschaftlich dokumentiert, dass -/- Collies schon in geringen Dosen daran sterben.

Hingegen gibt es keine wissenschaftliche Untermauerung, dass Narkosen von MDR1(-/-) - Hunden schlechter vertragen werden. Ich bin von anderer Seite darauf hingewiesen worden, dass es Züchter gibt, die damit werben, dass Ihre +/- - Hunde sozusagen von jeglichen Narkoserisiken befreit wären. Dies ist natürlich nicht so und eine solche Behauptung ziemlich unseriös, denn Narkosen an sich haben immer Risiken. Es gibt jedoch Berichte darüber, dass einige Collies (deren MDR1-Status leider unbekannt ist) 1 bis 7 Tage **nach** Narkosen, oft verabreicht zusammen mit Antibiotikum – Kastration etc. - , einmal aufschrieen und verstarben, - plötzlich.

Eine These, die hierzu vielleicht nicht abwegig ist: Es handelte sich meist um Tiere, die zu Kastrationszwecken, Operationen etc. in Narkose lagen und also noch zusätzlich auch Medikamente bekamen. Vielleicht ist diese späte mögliche Reaktion im Zusammenhang mit dem sogenannten **Overload-Effekt *1** zu sehen.

1* Definition Overload-Effekt: fettlösliche Substanzen (Medikamente haben oft diesen Aufbau) reichern sich im Fettgewebe an. Der MDR1-betroffene Hund (-/-) scheidet diese Substanzen viel, viel langsamer aus als ein defektfreier Hund. Werden jetzt noch mehrere Dosen nacheinander nachgereicht (Tabletten, Spritzen oder Infusionen über mehrere Tage), werden die Speicher überfüllt, sozusagen das Fass zum Überlaufen gebracht.

Hier ist dann der Punkt erreicht an dem der MDR1-betroffene Hund Reaktionen zeigt, wie sie weiter oben beschrieben sind.

Dr. Geyer würde dieses Phänomen gern näher erforschen. Dazu benötigt er dringend die Mitarbeit von Menschen, die ihre Hunde in Narkose legen lassen (zumindest wir Züchter machen das ja für die HD-Auswertungen z.B.) und deren Tierärzten.

Natürlich sind hier Hunde gemeint, die SOWIESO narkotisiert werden!!!! Hier bitte keine Missverständnisse, Ihr Hund soll nicht Versuchskaninchen spielen!

Genau aufgezeichnet werden müsste die Rasse, Geschlecht, Gewicht des Tiere und natürlich das verwandte Narkotikum und die Dosierung sowie die Zeitabfolge von eventuellen Nachdosierungen (aber auch Medikamentene, die zusätzlich gegeben wurden). Anschließend sollte der Hund genau beobachtet werden und alle Auffälligkeiten akribisch notiert werden. Ebenso die normalen Aktionen, - wann konnte der Hund wieder normal aufstehen, wann trinken und fressen. Durch eine Erfassung möglichst vieler Daten könnte man einer



eventuellen Unverträglichkeit (vielleicht wieder ein bis dato als nebenwirkungsarm geltendes Medikament ?) auch hier auf die Spur kommen und vielleicht in Zukunft den einen oder anderen Vierbeiner nicht verlieren.

Dr. Geyer warnt aber ausdrücklich davor, seinen Tierarzt zu bedrängen, eine andere Narkose als die, die er gemeinhin verabreicht und gut kennt zu verwenden oder einem -/- - Hund die Behandlung mit Antibiotika zu verweigern, wenn dieses aufgrund einer Infektion dringend erforderlich ist. Es macht auch keinen Sinn, einen -/- - Hund an einer Infektion sterben zu lassen, weil man Angst hat, ihm ein Antibiotikum zu verabreichen. Im übrigen gibt es gut wirksame und seit Jahren verwandte Antibiotika, nach denen keine unerwünschten Vorfälle bekannt wurden.

Narkosen, das sei hier noch einmal ausdrücklich betont, haben immer ein gewisses Risiko, auch bei einem pupsgesunden und defektfreien Hund! Narkosen sollen die Blut/Hirnschranke überwinden, wie sollten sie sonst auch wirken? Sie sind darauf ausgelegt. Auch jedes Medikament kann neben der erwünschten Wirkung jeweils Nebenwirkungen haben. Sicher haben Sie selbst schon einmal eine solche bei sich erlebt. Jedes Individuum reagiert ein bisschen anders, außerdem ist es eine Frage der Dosis.

Kommen wir nun zu einem ganz kurzen Ausflug in den Part der Frau Dipl. oec. troph. Barbara Döring, die uns die DNA und deren Funktionsweise etwas näher erklärte:

Wird eine DNA-Sequenz vorzeitig abgebrochen nennen wir das eine Mutation. Eine solche liegt auch beim MDR1-Defekt vor.

Bei einem -/- - Hund haben beide MDR1-Genprodukte (= P-gp) nur 91 Aminosäuren. Ein intaktes Gen hätte hingegen 1282 Aminosäuren (intaktes Protein). Schon allein ein Vergleich dieser Zahlen lässt einen vermuten, dass es sein könnte, dass ein solch mutiertes Protein seine Funktion wahrscheinlich nur sehr schlecht oder gar nicht erfüllen kann.

Wie funktioniert der DNA-Test?

Aus der Blutprobe wird DNA isoliert. Dann wird eine Polymerase Kettenreaktion ausgeführt (PCR), hier findet man dann den interessierenden Teil des MDR1-Gens millionenfach vervielfältigt. Dabei unterscheiden sich die Produkte, welche von einem intakten (+) und einem defekten (-) MDR1-Gen abgelesen wurden in ihrer Länge. Diese wird in einer sogenannten Elektrophorese bestimmt, bei welcher eben die PCR-Produkte ihrer Länge nach aufgetrennt werden. So erfolgt schließlich die Zuordnung, ob das getestete Tier -/-, +/- oder +/+ ist.

Im Anschluss an diesen kleinen Ausflug in die Welt der DNA berichtete Tierarzt José Godoy über die Behandlung von Parasiten. Auch erwähnte er hierbei die Wichtigkeit wegen vieler für Menschen nicht so gesunder Zoonosen (Zoonose: Infektion von Tier zu Mensch). Ein „hübsches“ Beispiel war eine lebende Larve eines Rundwurmes im Auge eines Menschen (Foto). Leider ist es ja notwendig, unsere Haustiere immer wieder vorsorglich gegen Parasiten zu behandeln, da sie sich ja bei normaler Lebensweise draußen immer wieder neu infizieren (Fuchsbandwurm!!!) und es auch nicht möglich ist, einen Hund völlig parasitenfrei zu bekommen. Ivermectin ist ein Antiparasitikum und es gibt weitere ähnlich aufgebaute Verbindungen, die für MDR1(-/-) - Hunde gefährlich sein könnten. Dies ist in der Hauptsache



die Gruppe der Avermectine und Milbemycine. Diese haben eine lange Halbwertszeit (bauen sich sehr langsam im Körper ab).

Bitte nehmen Sie Abstand davon, Ihren Hund mit Ivermectin, Doramectin, oder Moxidectin (alles Avermectine) zu behandeln, sofern dieser MDR1(-/-) getestet ist!

Hier gibt es zahlreiche Berichte über Behandlungszwischenfälle (auch mit Todesfolge).

Ein MDR1(-/-) Australian Shepherd hat einen Behandlungszwischenfall (schönes Wort) nach der Gabe von Moxidectin (Cydectin) überlebt.

Mit Vorsicht sollten Präparate angewendet werden, welche Selamectin oder Milbemycinoxim enthalten. Hier darf in keinem Fall zu hoch dosiert werden und Selamectin sollte auf keinen Fall oral angewendet werden.

Nicht wissenschaftlich belegt, aber doch bekannt geworden sind Todesfälle bei denen Collies nach Narkosegaben von Medetomidin und Ketamin verstorben sind. Nicht bekannt ist hier, ob zusätzlich Medikamente gegeben worden sind; nicht bekannt ist auch ob diese Todesfälle in irgendeinem Zusammenhang mit dem MDR1-Defekt stehen.

30 % aller Medikamente könnten MDR1-relevante Substanzen sein. Diese sind meist recht lipophile (fettliebend, siehe oben) Stoffe und haben häufig eine leicht positive Ladung (Chemieunterricht☺).

Auf meine Frage, die ich übrigens auch C.A. Sharp während ihres Genetik-Seminars 2005 in Deutschland stellte, ob der MDR1-Defekt möglicherweise ähnliche Anfälle auslösen könnte wie Epilepsie (mir sind Berichte bekannt, dass Hunde nach der Gabe von Parasitika krampften, - nach Absetzen dieser aber nie wieder), antwortete Dr. Geyer, dass er das für durchaus möglich hielt, aber keine wissenschaftlichen Erkenntnisse vorlägen. C.A. Sharp sah hier zum damaligen Zeitpunkt keinen Zusammenhang. Ich persönlich finde es, ohne wissenschaftlichen Ansprüchen gerecht werden zu wollen, mehr als naheliegend, dass ein MDR1-Defekt Schaden im Gehirn anrichten kann und daher nach Verabreichung bestimmter Substanzen womöglich auch Krampfanfälle auslösen kann.

Ich bitte darum, diesen Aufsatz gerne zu verbreiten und sollten Sie Züchter oder Besitzer einer der betroffenen Rassen sein, so unterstützen Sie durch Testung Ihres/Ihrer Tiere/s die Arbeit der Wissenschaftler in der Universität Gießen! Und schützen Sie Ihr Tier vor einer möglichen riskanten Behandlung. Es gibt in den allermeisten Fällen sichere Ausweichsubstanzen.

Bitten Sie ihren Tierarzt um Unterstützung bei der Erhebung der narkoserelevanten Daten, damit auch hier Verdachtsmomenten nachgegangen werden kann, ohne sich zu sehr in Spekulationen zu ergehen. Sollten Sie im Vorstand eines Zuchtverbandes/-clubs tätig sein, denken Sie über eine Erhebung von Daten nach. Und bitte, sollten Sie eine dieser Rassen züchten, überdenken Sie, ob es Ihnen bei Berücksichtigung aller anderen zuchtrelevanten Punkte nicht auch möglich ist, den MDR1-Defekt soweit als möglich mit zu erfassen und zu berücksichtigen.

Menschen, die einen geliebten Vierbeiner durch falsche Behandlung eines MDR1-Hundes verloren haben werden es Ihnen danken. Nein, ich will nicht diskutieren, ob es andere Prioritäten in der Zucht gibt, ich würde auch erst Epi wegzüchten wollen und dann MDR1, - am liebsten aber beides direkt und zugleich.

Soweit mir bekannt ist, ist es äußerst schwierig, einen epilepsiekranken, herzkranken oder krebserkrankten Hund, der einen MDR1(-/-) - Status besitzt, effektiv zu behandeln. Da zumindest meine Rasse (Aussies) sehr wohl mit diesen Krankheiten in ernstzunehmender Anzahl zu tun hat, ist das noch ein zusätzlicher Punkt, der es mir angeraten sein lässt, den MDR1-Defekt nicht nur mit Ivermectin in Zusammenhang zu bringen und in der Zucht zu



berücksichtigen. Hier bitte aber auch nicht überreagieren und in Hysterie verfallen, MDR1 ist ein weiterer wichtiger Punkt. Wir können meines Erachtens derzeit nicht alle Träger und Betroffenen aus der Zucht nehmen, das hätte gesamtpopulär fatale Folgen wiederum. Gerne dürfen Sie mich hierzu weiter befragen, meine Homepage (die auch eine Seite mit Links zur Gesundheit und eine Übersetzung eines interessanten Artikels von C.A. Sharp zum Umgang mit Trägertieren in der Zucht beinhaltet) und E-Mail ist am Schluss des Aufsatzes angegeben.

Bitte informieren Sie auch ihre Tierärzte und Ihre Hundefreunde. Viele wissen hier um den neuesten Stand der Wissenschaft noch nicht. Der MDR1-defekte Hund ist im Falle einer Erkrankung einfach erhöhten Risiken ausgesetzt. Die Universität Washington hat erste Anhaltspunkte dafür, dass auch +/- Hunde (also Träger) reagieren können, wenn auch nicht so heftig wie die Betroffenen. In den meisten Fällen ist eine Behandlung der Erkrankung Ihres Hundes möglich, - jedoch kann man auch eine falsche Substanz erwischen.

Bitte schauen Sie immer wieder auf der Seite der Universität Gießen nach:

Rufen Sie im Zweifel an und fragen Sie VOR Gabe eines Medikamentes (außer natürlich im akuten Notfall).

Auch kommen ständig neue Wirkstoffe/Substanzen auf den Markt. Die allermeisten Substanzen sind nicht an MDR1(-/-) - Mäusen, geschweige denn an Hunden, getestet worden, so dass man einfach nicht weiß, ob Reaktionen erfolgen können oder nicht. Niemand will seinen Hund für diese Tests zur Verfügung stellen. Substanzen, auf die Ihr Hund reagieren kann, könnten z.B. auch im Feld versprühte Unkrautvernichtungsmittel sein. Und natürlich ein Klecks Wurmkur für Pferde, den Ihr Hund vom Boden aufleckt, dieser kann bereits tödlich sein. Auch in Pferdeäpfeln von entwurmtten Pferden könnte sich noch eine tödliche Dosis befinden.

Sollten es Ihnen doch passieren, dass Ihr Hund aus ungeklärter Ursache verstirbt und Sie einen Zusammenhang mit dem MDR1-Defekt vermuten, bitte schaffen Sie das Tier so schnell als möglich zur Universität Gießen, um der Ursache auf den Grund zu kommen. Sie bekommen Ihr Tier natürlich zurück! Ich weiß, das ist etwas, an das niemand denken möchte, versuchen Sie bitte trotzdem einmal darüber nachzudenken.

Ich danke Ihnen, dass Sie diesen unwissenschaftlichen Aufsatz bis zu Ende gelesen haben und hoffe auf Ihre Unterstützung für die Universität Gießen. Ich weise darauf hin, dass für keine der oben gemachten Angaben eine Haftung übernommen wird. Der Aufsatz soll lediglich ein bisschen mehr Verständnis für die tieferen Zusammenhänge um MDR1 wecken und zur weiteren Datenerfassung aufrufen.

Sabine Mosler

StormbringerAussies@web.de

<http://www.stormbringeraussies.de>

Gelsenkirchen, 02.11.2005

Veranstalterin dieses Seminars: Marita Vandicken (www.my-animal.info)