



เชียงใหม่สัตวแพทยสาร Chiang Mai Veterinary Journal

ISSN; 1685-9502 (print) 2465-4605 (online)

Website; www.vet.cmu.ac.th/cmvej



รายงานสัตว์ป่วย

โรคไขสันหลังเสื่อมในสุนัขพันธุ์เวลช์ คอร์กี้

บุรินทร์ บุญศรี^{1*} ณภัทร ร่วมรังษี² กรกฏ งานวงศ์พานิชย์² ยะสีจิ ฮาราดะ³

¹ โรงพยาบาลสัตว์เมตตาเชียงใหม่ ต.ช้างคลาน อ. เมือง จ. เชียงใหม่ 50000 ประเทศไทย

² ห้องปฏิบัติการวิจัยโรคกระดูกและข้อในสัตว์ ภาควิชาชีวศาสตร์ทางสัตวแพทย์และสัตวแพทย์สาธารณสุข คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ. เมือง จ. เชียงใหม่ 50100 ประเทศไทย

³ หน่วยศัลยกรรม ภาควิชาคลินิกทางสัตวแพทย์ การรักษาเฉพาะทาง 2 คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสัตวแพทย์และวิทยาศาสตร์ ชิวภาพินปโปน โตเกียว 180-8602 ประเทศญี่ปุ่น

บทคัดย่อ รายงานสัตว์ป่วยครั้งนี้เป็นรายงานแรกที่มีการตรวจพบโรคไขสันหลังเสื่อมในสุนัข ในเขตภาคเหนือของประเทศไทย โรคไขสันหลังเสื่อมเป็นโรคที่มีความรุนแรง ทำสุนัขมีอาการเป็นอัมพาตของขาหลังแล้วลุกลามไปจนถึงขาหน้า สุนัขจะเสียชีวิตหลังจากเริ่มปรากฏอาการของโรคในช่วงประมาณสามปี การวินิจฉัยโรคต้องอาศัยการตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด การผ่าซากและการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคไขสันหลังเสื่อม รายงานสัตว์ป่วยนี้เป็นกรรายงานเกี่ยวกับโรคไขสันหลังเสื่อมในสุนัขพันธุ์เวลช์ คอร์กี้หนึ่งตัว โดยได้ตรวจวินิจฉัยแยกโรคที่ปรากฏอาการคล้ายกัน รวมถึงการตรวจหากรายยีน *Superoxide dismutase 1 (SOD1)* ที่มีการกลายพันธุ์ ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคไขสันหลังเสื่อม ถึงแม้การตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีนจะไม่ใช้การวินิจฉัยเพื่อยืนยันการเป็นโรค แต่เป็นวิธีที่สามารถใช้ตรวจคัดกรองโรคไขสันหลังเสื่อมในสุนัขเพื่อวางแผนการเพาะพันธุ์

คำสำคัญ โรคไขสันหลังเสื่อม สุนัข เวลช์คอร์กี้ SOD1 การกลายพันธุ์ของยีน

* ผู้รับผิดชอบบทความ บุรินทร์ บุญศรี โรงพยาบาลสัตว์เมตตาเชียงใหม่ ต.ช้างคลาน อ. เมือง จ. เชียงใหม่ 50000 โทรศัพท์: 6653205055-6 อีเมล: boon_chan87@hotmail.com

ข้อมูลบทความ วันที่ได้รับบทความ 22 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2559 วันที่ได้รับการตีพิมพ์ 18 มีนาคม พ.ศ.2559 วันที่ตีพิมพ์ออนไลน์ 22 มีนาคม พ.ศ.2559



Case Report

Canine degenerative myelopathy in Welsh Corgi

Burin BoonSri^{1,*}, Napat Ruamrungsri², Korakot Nganvongpanit², Yasuji Harada³

¹ Metta Pet Hospital-Chiang Mai, Changkran, Chiang Mai 50000, Thailand

² Animal Bone and Joint Research Laboratory, Department of Veterinary Biosciences and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50100, Thailand

³ Laboratory of surgery, Field of Therapeutics 2, Division of Veterinary Medicine, School of Veterinary medicine, Faculty of Veterinary science, Nippon Veterinary and Life Science University, Musashinoshi, Tokyo 180-8602, Japan

Abstract This is the first report of Canine degenerative myelopathy (DM) in northern Thailand. Canine degenerative myelopathy is a progressive, fatal disease. The clinical signs are included proprioceptive ataxia, paraplegia and progress to quadriplegia. The dog will die within three years after clinical signs were appearance. The diagnosis of DM needs to complete neurological examination; postmortem histopathology was definitive diagnosis. There is currently no cure for DM. This case was reported in Welsh Corgi which had been diagnosed by neurological examination including Magnetic resonance imaging. The DNA test for DM was performing to detect mutation of *Superoxide dismutase 1 (SOD1)* which is one of etiology of the disease. Although DNA testing was not definitive diagnosed, it can be used for screening tests for breeding plan in dogs.

Keywords: degenerative myelopathy, dog, Welsh corgi, SOD1, mutation

* Corresponding author: Burin BoonSri, Metta Pet Hospital-Chiang Mai, Changkran, Chiang Mai 50000 Tel.: 6653205055-6; E-mail: boo_chan87@hotmail.com

Article history: received manuscript: 22 February 2016, accepted manuscript: 18 March 2016, published online: 22 March 2016



บทนำ

โรคไขสันหลังเสื่อม (degenerative myelopathy; DM) เป็นโรคทางระบบประสาทที่พบได้ในสุนัข โดยสุนัขจะแสดงอาการอัมพาตเริ่มจากขาหลังแล้วลุกลามไปจนถึงขาหน้า การวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด หรือวินิจฉัยยืนยันจากการตรวจทางพยาธิวิทยาในกรณีที่สุนัขเสียชีวิต ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษา มีการศึกษาในระดับยีนพบว่าสาเหตุของโรคเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนตัวหนึ่ง ชื่อ *Superoxide dismutase 1 (SOD1)* ซึ่งคล้ายกับ โรคเอแอลเอส หรือโรค Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) ที่พบในมนุษย์ ในรายงานสัตว์ป่วยฉบับนี้เป็นกรณีศึกษาที่พบโรคไขสันหลังเสื่อมใน

สุนัขพันธุ์เวลช์ คอร์กี้ ที่ได้ทำการตรวจทางระบบประสาทอย่างละเอียด รวมทั้งการในระดับยีนเพื่อประกอบในการวินิจฉัยโรค

ประวัติสัตว์ป่วย

สุนัขพันธุ์เวลช์คอร์กี้ เพศผู้ อายุ 5 ปี (รูปที่ 1) เจ้าของสุนัขนำมาพบสัตวแพทย์เนื่องจากมีอาการเดินบิดไปมา โดยเฉพาะช่วงท้ายของลำตัว มีอาการขาหลังอ่อนแรงเป็นบางจังหวะ แต่สุนัขยังสามารถควบคุมการปัสสาวะและอุจจาระได้เป็นปกติ สุนัขกินอาหารและน้ำปกติ ไม่แสดงอาการซึม สุนัขแสดงอาการมาประมาณ 1 เดือน



Figure 1. Welsh Corgi, Male dog, 5 years' old

การตรวจร่างกาย

ผลการตรวจร่างกายทั่วไป อุณหภูมิ 101.5 องศาฟาเรนไฮต์ เยื่อเมือกสีชมพู (pink mucous membrane) ค่าเวลาเติมเส้นเลือดฝอย (capillary refill time; CRT) ประมาณ 1 วินาที อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) 120 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจ (respiratory rate) 25 ครั้งต่อนาที

เมื่อปล่อยยให้สุนัขเดิน ไม่พบอาการเจ็บขา สามารถใช้ขาเดินได้ทั้ง 4 ขา ขณะที่เดินจะพบว่า

อาการเดินเซมากกว่าปกติเล็กน้อยโดยเฉพาะขาหลังจะสังเกตเห็นได้ชัดเจนมากกว่าขาหน้า นอกจากนั้นยังพบอาการขาอ่อนแรงเป็นบางครั้ง สัตวแพทย์จึงตรวจระบบประสาทโดยละเอียดซึ่งผลการตรวจแสดงตามตารางที่ 1 ตรวจเพิ่มเติมโดยภาพถ่ายรังสี (plain film) แต่ไม่พบความผิดปกติ (รูปที่ 2) สัตวแพทย์ได้ตรวจเลือด (ตารางที่ 2) และไม่พบความผิดปกติ การตรวจกล้ามเนื้อของสุนัขไม่พบการลีบของกล้ามเนื้อ (muscle atrophy) ทั้งในรายขาหน้า ขาหลัง และกล้ามเนื้อลำตัว



Table 1. Neurological examination results

Procedures	Left	Right	Remark
Observation		Alert	
		Normal head posture	
		Normal standing posture	
		Muscle atrophy of both hind limbs	
Postural reaction			
- Wheel barrowing			
- Thoracic limbs	2	2	-
- Pelvic limbs	1	1	-
- Hopping			
- Thoracic limbs			
- Pelvic limbs			
- Proprioception			
- Thoracic limbs	2	2	-
- Pelvic limbs	2	2	-
Spinal reflex			
- Thoracic limbs			
- Biceps reflex	2	2	-
- Triceps reflex	2	2	-
- Extensor carpi radialis m. reflex	2	2	-
- Withdrawal reflex	2	2	-
- Crossed extensor reflex	2	2	-
- Pelvic limbs			
- Patellar reflex	2	2	-
- Gastrocnemius muscle reflex	2	2	-
- Cranial tibial muscle reflex	2	2	-
- Sciatic nerve reflex	2	2	-
- Withdrawal reflex	2	2	-
- Crossed extensor reflex	2	2	-
- Anal reflex	2	2	-

จากผลการตรวจร่างกาย การตรวจทางระบบประสาท การตรวจเลือด และภาพถ่ายรังสี สัตวแพทย์สงสัยว่าสุนัขอาจมีความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับไขสันหลัง (spinal disorders) บริเวณคอ

และกระเบนเหน็บ (lumbosacral region) เนื่องจากสุนัขแสดงอาการของรยางค์ขาหลังมากกว่าขาหน้า จึงตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยเครื่องตรวจที่ใช้คลื่นสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance imaging; MRI)



(รูปที่ 2) ซึ่งผลจากการตรวจด้วยคลื่นสนามแม่เหล็ก ก็ไม่พบพยาธิสภาพของไขสันหลัง จึงทำให้สงสัยว่าเป็นความผิดปกติในระดับเซลล์จึงเจาะเลือดตรวจความผิดปกติของยีน *SOD1* ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคโรคไขสันหลังเสื่อม โดยส่งตรวจไปยังบริษัท Canine

Labo (โตเกียว ญี่ปุ่น) ผลจากการตรวจพบว่า มีการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน *SOD1* โดยลำดับเบส C. 118 เปลี่ยนจาก G เป็น A โดยมีการเปลี่ยนแปลงนี้บนอัลลีล (allele) ทั้ง 2 ข้างของยีน (A/A homozygous)

Table 2. Complete blood count and blood chemistry result

Parameter	Result	Normal Value of Dog [#]
Pack cell volume (%)	40.8	35-57
Hemoglobin (g/dl)	13.1	11.9-18.1
RBC count (x10 ⁶ cells/ μ l)	-	4.95-7.87
MCV (fl)	-	60-77
MCHC (g/dl)	-	32.0-36.3
WBC count (cell/ μ l)	8,700	5,000-14,100
Band neutrophil (cells/ μ l)	-	0-450
Segmented neutrophil (cells/ μ l)	59	2,900-12,000
Lymphocyte (cells/ μ l)	34	400-2,900
Monocyte (cells/ μ l)	3	100-1,400
Eosinophil (cells/ μ l)	4	0-1,300
Basophil (cells/ μ l)	-	0-140
Platelet count (cell/ μ l)	320,000	211,000-621,000
Blood parasite	-	-
BUN (mg/dl)	16	8-28
Creatinin (mg/dl)	0.8	0.5-1.7
SGPT (U/L)	36	10-109
ALP (U/L)	78	1-114

[#]Cynthia M. K., 1998. The merck veterinary manual, 9th ed., Philadelphia, pp. 2584-2588.

ผลการวินิจฉัย

ผลการตรวจร่างกายด้วยเทคนิค MRI ไม่พบความผิดปกติของไขสันหลัง การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* พบการเปลี่ยนแปลงบนอัลลีลทั้ง 2 ข้าง (A/A homozygous) จึงสรุปได้ว่าสุนัขเกิดภาวะโรคไขสันหลังเสื่อม

วิจารณ์

โรคไขสันหลังเสื่อมเป็นโรคที่มีการเสื่อมของไขสันหลัง จากรายงานส่วนใหญ่จะเริ่มปรากฏอาการของโรคในสุนัขอายุตั้งแต่ 8 ปีขึ้นไป (Coates & Winger, 2010; Holder, Price, Adams, Volk, & Catchpole, 2014) มักพบในสุนัขสายพันธุ์ เยอรมันเชพเพิร์ด



(German shepherd) บ็อกเซอร์ (Boxer) พ็อมโบรค เวลช์ คอร์กี้ (Pembroke Welsh corgi) โรดีเซียน ริคจ์แบ็ก (Rhodesian ridgeback) และ เซซาพีก เบย์ รีทรีฟ

เวอ์ (Chesapeake Bay retriever) (Awano et al., 2009; Coates & Wininger, 2010; Zeng et al., 2014)

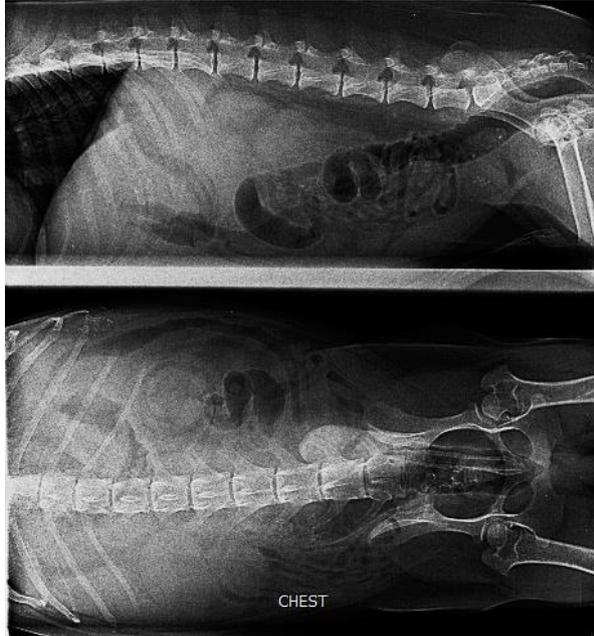


Figure 2. Vertrodorsal and right lateral radiography of thoracolumbar spine. Radiography show normal vertebral body and disc space. Soft tissue was intact. KV and mas was set automatically selection as CHEST.

อาการของโรคในระยะแรกจะพบ อาการเดินเซ (ataxia) ร่วมกับอาการเกร็ง (spastic) ของขาหลัง คล้ายกับความผิดปกติที่เกิดจาก upper motor neuron (UMN) โดยในระยะแรกนั้นอาจพบความผิดปกติจากขาข้างใดข้างหนึ่งก่อน จนเมื่อมีการดำเนินของโรคต่อไปก็ จะพบอาการอัมพาตของขาหลังทั้งสองข้าง (paraplegia) และจะลุกลามไปกระทบขาหน้าในช่วงระยะท้ายของโรค ระยะเวลาดำเนินไปของโรคยาวนานได้ถึง 3 ปี แต่ส่วนมากแล้วเจ้าของสุนัขตัดสินใจทำ euthanasia เมื่อเริ่มพบอาการอัมพาต (Awano et al., 2009; Coates & Wininger, 2010)

อาการของโรคแบ่งออกเป็น 4 ระยะ (stage) ระยะที่ 1 สุนัขจะพบอาการเดินเซของขาหลัง พบอาการอ่อนแรงร่วมกับอาการเกร็งของกล้ามเนื้อขาหลัง ระยะที่ 2 จะเริ่มพบอาการอัมพาตของขาหลังจากการสูญเสีย

การสั่งการของ UMN แต่ยังมี spinal reflex อยู่ ต่อมา ระยะที่ 3 จะเริ่มพบขาหน้าอ่อนแรง และระยะสุดท้ายหรือระยะที่ 4 จะพบการอัมพาตของขาทั้งสี่ พบกลัมน้ำอัสติบ กินอาหารลดลงและไม่สามารถส่งเสียงร้องได้

สาเหตุของการเกิดโรคเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* ที่ตำแหน่ง c.118 จากลำดับเบส G ไปเป็นลำดับเบส A (*SOD1*:c.118G>A) ซึ่งมีความคล้ายกับโรค Amyotrophic lateral sclerosis ในมนุษย์ (Awano et al., 2009; Crisp, Beckett, Coates, & Miller, 2013) โดยยีน *SOD1* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ superoxide dismutase-1 ซึ่งมีหน้าที่ในการทำลายสารอนุมูลอิสระ (free radical) ในร่างกาย การเกิดความผิดปกติของยีนทำให้การสร้างเอนไซม์ดังกล่าวให้ลดลง ส่งผลให้สารอนุมูลอิสระในร่างกายเพิ่มมากขึ้น จนมีผลทำลายเซลล์ในร่างกาย (Crisp et al., 2013)



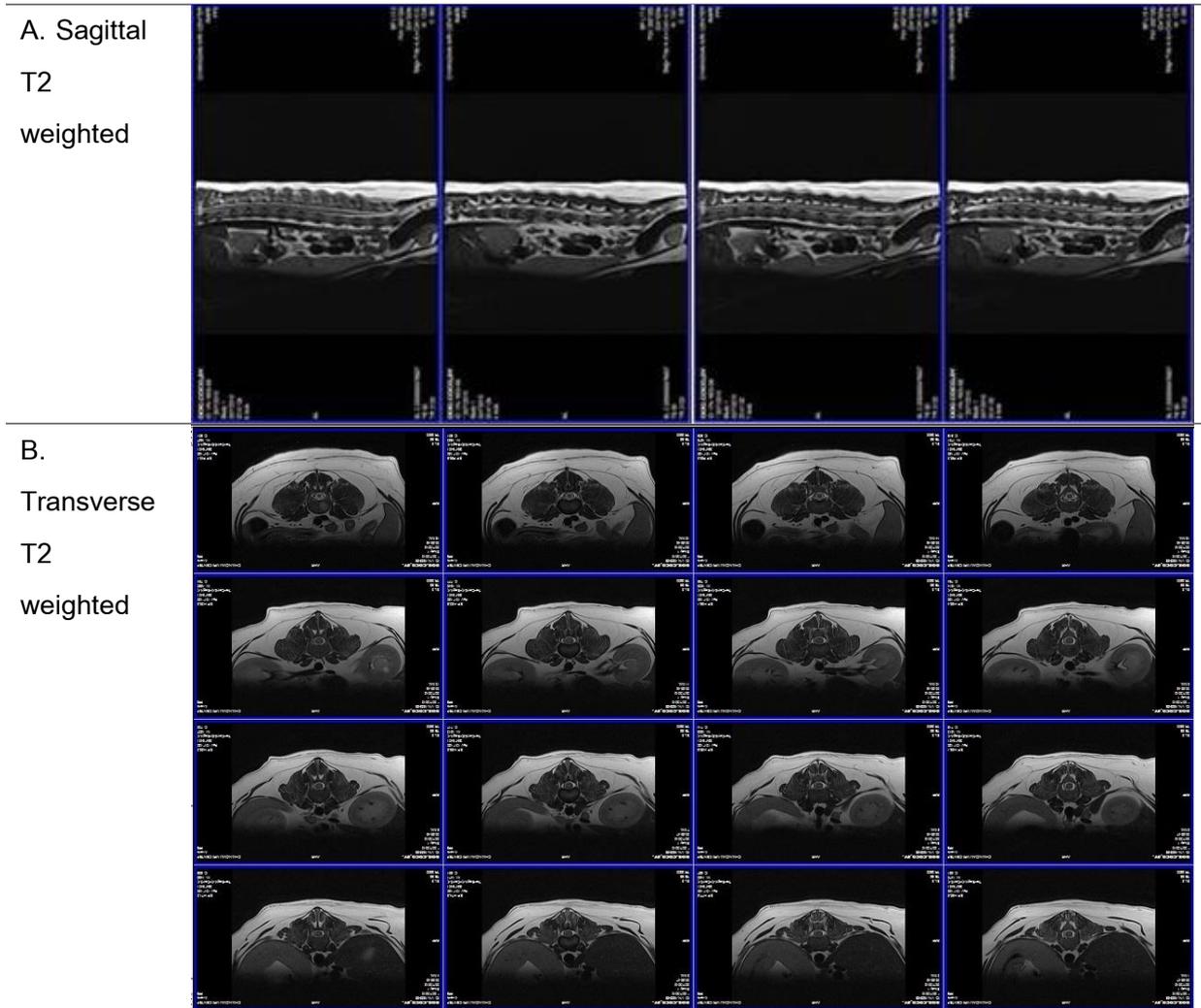


Figure 2. Sagittal and transverse images were obtained through thoracolumbar spine. No appearance of disc herniation or bulging. No suspicious abnormal signal of spinal cord and soft tissue.

มีรายงานพบลักษณะการกลายพันธุ์ที่เป็นลักษณะ A/A Homozygous ของยีน *SOD1* ในสุนัขที่เป็นโรคไขสันหลังเสื่อมถึงร้อยละ 96 แต่ก็พบว่าการกลายพันธุ์ที่เป็นลักษณะนี้สามารถพบได้ในสุนัขที่ไม่เป็นโรคไขสันหลังเสื่อมได้ถึงร้อยละ 37 จึงอาจเป็นไปได้ว่าการกลายพันธุ์ A/A Homozygous อาจไม่ส่งผลให้สุนัขแสดงอาการของโรคไขสันหลังเสื่อม แต่ในรายงานสัตว์ป่วยครั้งนี้ สุนัขแสดงอาการทางคลินิกที่บ่งชี้ความผิดปกติของระบบประสาทแต่ไม่พบพยาธิสภาพของไขสันหลัง ดังนั้นการตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* ในสุนัขตัวนี้จึงบ่งชี้ว่าน่าจะเกิดโรคไขสันหลังเสื่อม

การวินิจฉัยโรคไขสันหลังเสื่อมต้องวินิจฉัยแยก (differential diagnosis) จากโรคทางระบบ

ประสาทอื่น เช่น disc hernia, epidural cyst หรือ spinal trauma ซึ่งโรคเหล่านี้สามารถแสดงอาการอัมพาตของขาและตามลำตัวได้เช่นกัน นอกจากนี้โรคยังมี Myasthenia gravis ซึ่งเป็นโรคที่แสดงอาการอ่อนแรงของขา ซึ่งคล้ายกับ DM แต่สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ โดยอาศัยการซักประวัติซึ่งมักพบว่าสุนัขมีการคายอาหารบ่อย (regurgitation) มักพบการขยายใหญ่ของหลอดอาหาร (megaesophagus) เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการตรวจ Ach receptor antibody titers ในซีรัมซึ่งเป็นวิธีการวินิจฉัยที่ให้ความน่าเชื่อถือมากที่สุด (gold standard) นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจอื่นได้แก่ tensilon test เป็นการทดสอบโดยการฉีดยา edrophonium chloride จะพบว่าสุนัขที่เป็น MG มีการ



ตอบสนองโดยอาการดีขึ้น หรือ electrodiagnostic testing ซึ่งเป็นการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อด้วยไฟฟ้า พบว่าสุนัขที่เป็น MG จะให้ผลการตอบสนองแบบ decremental response to repetitive stimulation (Dickinson et al., 2005)

การวินิจฉัยขั้นสุดท้าย (definitive diagnosis) ของโรค DM ต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาหลังการเสียชีวิต (postmortem) (Awano et al., 2009) โดยจะพบลักษณะที่เรียกว่า white matter degeneration ของไขสันหลังได้เกือบทุกส่วนโดยเฉพาะส่วน dorsal portion of lateral funiculus นอกจากนี้ยังพบการฝ่อของเส้นใยกล้ามเนื้อ (muscle fiber atrophy) ในส่วนของกล้ามเนื้อ พบ myelinated fiber loss, endoneurial fibrosis และ secondary demyelination ของเส้นประสาทส่วนปลาย แต่ปัจจุบันมีการตรวจเลือดเพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยเพื่อบอกแนวโน้มของการเป็นโรค และสามารถตรวจหาความเสี่ยงของการเป็นโรคในสุนัขปกติได้ (Zeng et al., 2014) นอกจากนี้ยังมีการวินิจฉัยโดยใช้เทคนิค immunohistochemistry เป็นวิธีการวินิจฉัยโรค ALS ที่พบในคน โดยเป็นการตรวจหา cytoplasmic inclusion bodies ได้แก่ Bunina bodies, ubiquitin-positive skein-like inclusions (SLI) และ round hyaline inclusion (RHI) ซึ่งให้ผลบวกต่อแอนติบอดีชนิด *SOD1* และ ubiquitin สำหรับการศึกษานี้ในสัตว์ที่เป็นโรค DM พบผลการศึกษานี้มีความแตกต่างกัน จากการศึกษาของ Awano และคณะ (2009) พบว่าสุนัขที่ตรวจพบ *SOD1* A/A homozygous mutation จะมี cytoplasmic inclusion bodies ใน spinal cord ที่ให้ผลบวกต่อแอนติบอดีชนิด *SOD1* ในขณะที่การศึกษานี้ของ Ogawa และคณะ (2011) ไม่พบ cytoplasmic inclusion bodies เมื่อใช้แอนติบอดีชนิด *SOD1* แต่พบว่าให้ผลบวกต่อแอนติบอดีชนิด ubiquitin และ iNOS อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบการแสดงออกของ *SOD1* มากขึ้นใน neurons และ

astrocytes เมื่อเปรียบเทียบกับตัวอย่างสุนัขปกติ ซึ่งอาจจะกล่าวได้ว่า *SOD1* ยังคงมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดและการดำเนินของโรค DM ในสุนัข

ปัจจุบันยังไม่มีรายงานวิธีการรักษาโรคไขสันหลังเสื่อม แต่อย่างไรก็ตามสามารถตรวจคัดกรอง (screening test) โรคไขสันหลังเสื่อมได้โดยการตรวจหาการพันธุกรรมของยีน *SOD1* ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากในการตรวจคัดเลือกลูกสุนัขพ่อแม่พันธุ์ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคโดยเฉพาะสุนัขที่เป็นพาหะ (carrier) ของโรค

สรุป

โรคไขสันหลังเสื่อมเป็นภาวะที่เกิดการเสื่อมของไขสันหลังมีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* ทำให้เกิดการทำลายเซลล์โดยสารอนุมูลอิสระที่คั่งอยู่ในร่างกาย สัตว์ป่วยจะปรากฏอาการทั้งหมด 5 ระยะ เริ่มจากอาการขาหลังอ่อนแรงไปจนถึงอัมพาตทั้งตัว ในระยะเวลาประมาณ 3 ปี นับตั้งแต่แสดงเริ่มอาการ การตรวจวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจทางระบบประสาทโดยละเอียด รวมทั้งการใช้เครื่องมือเพื่อวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่ปรากฏอาการคล้ายกัน การกลายพันธุ์ของยีน *SOD1* เป็นวิธีการที่สามารถวินิจฉัยการเป็นโรคได้โดยเฉพาะสุนัขที่แสดงอาการชัดเจน

References

- Awano, T., Johnson, G.S., Wade, C.M., Katz, M.L., Johnson, G.C., Taylor, J.F., Perloski, M., Biagi, T., Baranowska, I., Long, S., March, P.A., Olby, N.J., Shelton, G.D., Khan, S., O'Brien, D.P., Lindblad-Toh, K., Coates, J.R., 2009. Genome-wide association analysis reveals a *SOD1* mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106, 2794-2799.



- Coates, J.R., Winger, F.A., 2010. Canine degenerative myelopathy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40, 929-950.
- Crisp, M.J., Beckett, J., Coates, J.R., Miller, T.M., 2013. Canine degenerative myelopathy: biochemical characterization of superoxide dismutase 1 in the first naturally occurring non-human amyotrophic lateral sclerosis model. *Exp. Neurol.* 248, 1-9.
- Cynthia M. K., 1998. *The merck veterinary manual*, 9th ed., Philadelphia, pp. 2584-2588
- Dickinson, P.J., Sturges, B.K., Shelton, G.D., LeCouteur, R.A., 2005. Congenital myasthenia gravis in Smooth-Haired Miniature Dachshund dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 920-923.
- Holder, A.L., Price, J.A., Adams, J.P., Volk, H.A., Catchpole, B., 2014. A retrospective study of the prevalence of the canine degenerative myelopathy associated superoxide dismutase 1 mutation (SOD1:c.118G > A) in a referral population of German Shepherd dogs from the UK. *Canine Genetics and Epidemiology* 1.
- Ogawa, M., Uchida, K., Park, E.S., Kamishina, H., Sasaki, J., Chang, H.S., Yamato, O., Nakayama, H., 2011. Immunohistochemical observation of canine degenerative myelopathy in two Pembroke Welsh Corgi dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 73, 1275-1279.
- Zeng, R., Coates, J.R., Johnson, G.C., Hansen, L., Awano, T., Kolichski, A., Ivansson, E., Perloski, M., Lindblad-Toh, K., O'Brien, D.P., Guo, J., Katz, M.L., Johnson, G.S., 2014. Breed distribution of SOD1 alleles previously associated with canine degenerative myelopathy. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 515-521.

