Gelbkörperinsuffizienz

nur ein reproduktionsmedizinisches oder auch ein genetisches Problem?

Irene Sommerfeld-Stur
Institut für Tierzucht und Genetik
Veterinärmedizinische Universität Wien

Ist das erblich????

Eine häufige Frage

Gelbkörperinsuffizienz

- Klärung der genetischen Grundlage
- Züchterische Bekämpfung

Erbfehler

Jede Abweichung von der arttypischen phänotypischen Ausprägung eines Organismus, die das physische und/oder psychische Wohlbefinden eines Tieres sowie physiologische Lebensläufe wesentlich beeinträchtigt oder eine erhöhte Verletzungsgefahr bedingt, und die eine genetische Grundlage hat.

Gelbkörperinsuffizienz

- Beeinträchtigung physiologischer Lebensabläufe ☐ ✓
- Genetische Grundlage ☐ ?

Begriffsbestimmungen

Begriffsbestimmungen

- **absolute Erbfehler:** die Erkrankung tritt unabhängig von der Umwelt auf
- **genetische Dispositionen:** der genetische Defekt allein führt zu keiner Erkrankung, erst die Kombination aus genetischer Krankheitsdisposition und belastenden Umwelteinflüssen führt zur phänotypischen Manifestation.

Begriffsbestimmungen

- **Rezessive Defektgene:** der Defekt manifestiert sich im Phänotyp nur dann, wenn ein Tier die Defektgene im homozygoten Genotyp trägt. Heterozygote Tiere sind phänotypisch gesund, geben aber das Defektgen an die Hälfte ihrer Nachkommen weiter

A A	**A a**	**a a**
gesund	**gesund**	**krank**

Begriffsbestimmungen

- **Dominante Defektgene:** der Defekt manifestiert sich im Phänotyp wenn ein Tier das Defektgen in homozygoter oder heterozygoter Form trägt.

A A	**A a**	**a a**
krank	**krank**	**gesund**

Begriffsbestimmungen

- **Monogene Defekte:** Erbfehler, die auf einem defekten Einzelgen beruhen
- **Polygene Defekte:** Erbfehler, die durch mehrere Genloci determiniert werden

Begriffsbestimmungen

- **Autosomale Defekte:** das oder die Defektgene liegen auf einem Autosom. Beide Geschlechter sind gleichmäßig betroffen

- **Geschlechtsabhängige Defekte**
  - Geschlechtsgekoppelte Defekte
  - Geschlechtsbegrenzte Defekte

Geschlechtsabhängigkeit

- **Geschlechtskopplung**
  Gene liegen am Differenzierungssegment des X-Chromosomes, Merkmale treten nur bei einem oder bei beiden Geschlechtern auf.

- **Geschlechtsbegrenzung**
  Gene liegen am Paarungssegment des X-Chromosoms oder auf Autosomen. Merkmal tritt phänotypisch nur bei einem Geschlecht auf. Betroffen sind geschlechtsspezifische Merkmale.

Geschlechtsbegrenzte Merkmale

Merkmal tritt phänotypisch nur bei einem Geschlecht auf, die genetische Information ist aber bei beiden Geschlechtern vorhanden

Selektionsmaßnahmen müssen daher beide Geschlechter umfassen

Beispiele:

- Euterform
- Milchleistung
- Kryptorchismus
- **Gelbkörperinsuffizienz**

Klärung der genetischen Grundlage

Hinweise auf genetische Grundlage

- Symptomatik
- Manifestationsalter
- Rassehäufung
- Familienhäufung
  - Pedigree Analyse
  - Erbgangsanalyse
  - Heritabilitätsschätzung

Rassehäufung

- Defekt tritt in einer Rasse häufiger auf, als in anderen Rassen
- Voraussetzung:
  - Repräsentative Stichprobe
  - Statistische Absicherung

Gelbkörperinsuffizienz wird besonders häufig beim Deutschen Schäferhund beobachtet

Pedigreeanalyse

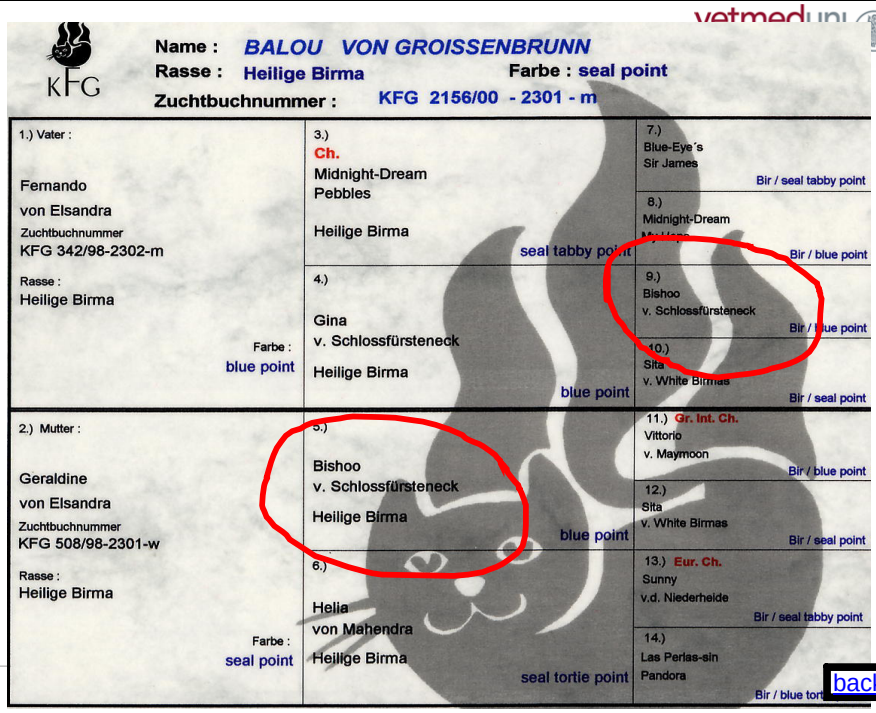
Abklärung von Familienhäufungen

Ein Merkmalsträger

- Suche nach gleichen Ahnen auf der mütterlichen und väterlichen Seite des Pedigrees

Mehrere Merkmalsträger

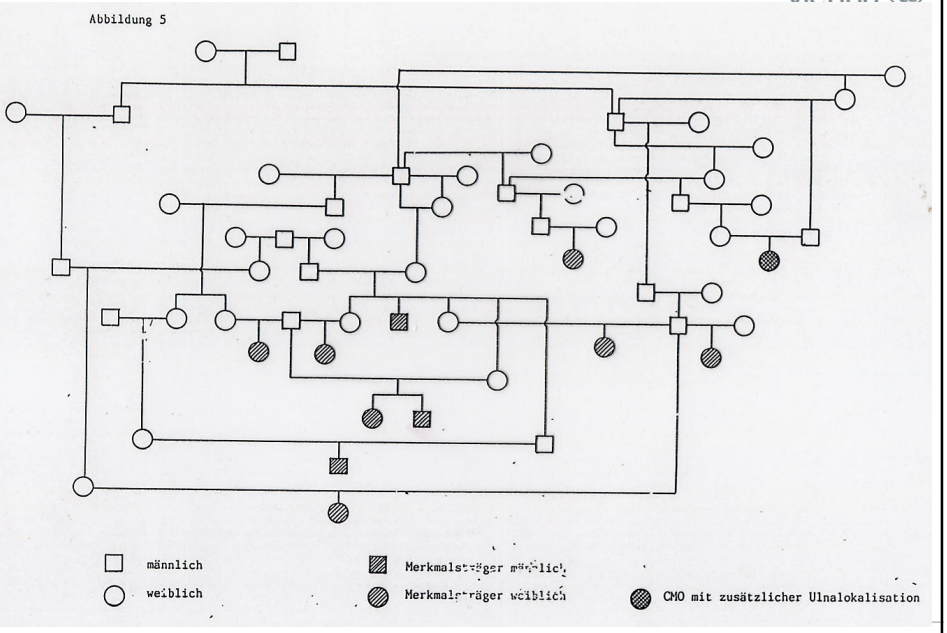
- Suche nach gleichen Ahnen bei allen Merkmalsträgern
- Suche nach gleichen Ahnen auf der mütterlichen und väterlichen Seite des Pedigrees



Eltern / Parents	Großeltern / Grand-parents	Urgroßeltern / Great-grand-parents
1. Vater Sire Père Dirk vom Denver Clan gew. 9.8.1990 90 12902	3 Goffy vom Denver Clan 89 10675 (Reg.)	7 Mc Lindow Albi F49050033J07 8 Fluffy Floppy Girl K25428051L03
	4 Cira von der Märchenwiese 834 512	9 Nero v.d.Rosenauer Hundestube 802 468 10 George`s White Petricha 801 880
2. Mutter Dam Mère Alice vom Denver Clan gew. 18.3.1987 87 5408	5 Jockele vom Kerschbachtal 841054	11 Highclair`s Gillison 8108/813163
	6 Hanni vom Julyhof 81o936	

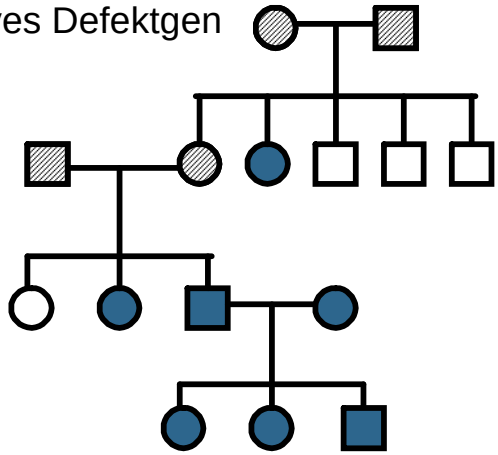
Eltern / Parents	Großeltern / Grand-parents	Urgroßeltern / Great-grand-parents
1. Vater Père Goffy vom Denver Clan gew. 13.3.1987 89 10675 (Reg.)	3 Mc Lindow Albi F 49050033J07	7 Jock of the Ford 8 Powder Puff of Armitage
	 Fluffy Floppy Girl K25428051L03	9 Prince of Muirake 10 Supersonic Sally Girl
2. Mutter Dam Mère Mixe vom Denver Clan gew. 01.8.1988 88 8438	5 Jockele vom Kerschbachtal 841054	11 Highclair`s Gillison 8108/813163 12 Asta vom Traberhof 83 14456 IRJGV
	6 Hanni vom Julyhof 81o936	13 Aint Misbehaving of Rianza 88774/73 14 Sunnys Girl vom Birkenbuck DHS 75027 Te

Abbildung 5



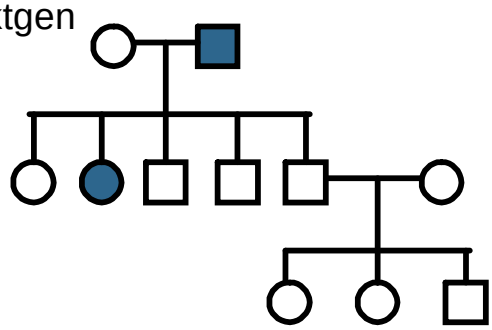
Erbganganalyse

Rezessives Defektgen



Erbganganalyse

Dominantes Defektgen



Heritabilitätsschätzung

Vergleich väterlicher Halbgeschwister

– Tritt ein Defekt bei Nachkommen eines bestimmten Rüden häufiger auf als bei Nachkommen anderer Rüden ?

Züchterische Bekämpfung

Züchterische Bekämpfung

- Detektierung von Merkmalsträgern
- Detektierung von Anlageträgern
- Zuchtausschluss von Merkmalsträgern
- Zuchtausschluss von Anlageträgern
- Strategische Anpaarungen

Detektierung von Merkmalsträgern

- Zufallsbefund
- Screeninguntersuchung

Detektierung von Merkmalsträgern

Screening Untersuchung: standardisierte Reihenuntersuchung an klinisch unauffälligen Tieren

Klinische Untersuchung: individuelle Untersuchung von Tieren, die mit Krankheitssymptomen vorgestellt werden.

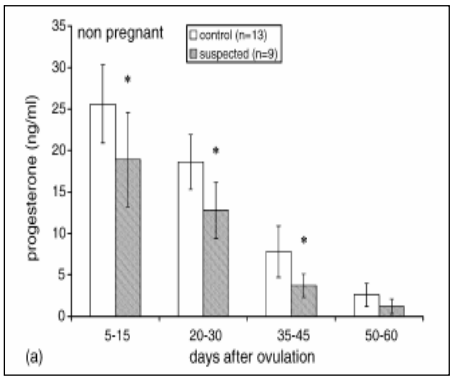
Zuchtscreening

Anforderungen an die Untersuchungsmethodik

- möglichst objektive Merkmalserfassung
- genau definierte Befundvarianten
- standardisiertes Untersuchungsverfahren
- möglichst frühzeitige Diagnose
- Untersuchungsergebnis soll aussagekräftig in Bezug auf die Erkrankung sein

Gelbkörperinsuffizienz beim Deutschen Schäferhund

- Hündinnen mit verkürztem Zyklus zeigten signifikant niedrigere Progesteronkonzentration
- Verkürzter Zyklus: Definition < 5 Monate



A.-R. Günzel-Apel et al. /Theriogenology 66 (2006) 1431–1435

Genetische Verschleierung

- Behandlung einer Gelbkörperinssuffizienz ermöglicht den Zuchteinsatz von Merkmalsträgern
- Mögliche Problemrelevante Gene bleiben in der Population

Detektierung von Anlageträgern

- Beachtung der Verwandten (Eltern, Nachkommen, Geschwister, Ahnen)
- Heterozygotietest
  - Anpaarung an Merkmalsträger
  - Anpaarung an bekannt heterozygote Tiere
  - Inzestpaarung
  - **automatischer Heterozygotietest**
- Zuchtwertschätzung (BLUP)
- Molekulargenetische Diagnostik

Detektierung von Anlageträgern

gesunder Vater

gesunde Mutter	**gesund**	**krank**
gesund	**gesund / gesund**	**gesund / krank**
krank	**gesund / krank**	**krank / krank**

Ein oder mehrere kranke Nachkommen weisen beide Elterntiere als genetisch belastet aus

Zuchtausschluss von Merkmalsträgern

Hündin mit Gelbkörper-insuffizienz

Zuchtausschluss von Anlageträgern

Vater

Mutter

Brüder

Hündin mit Gelbkörper-insuffizienz

Schwestern

Söhne

Töchter

Strategische Selektionsenscheidungen

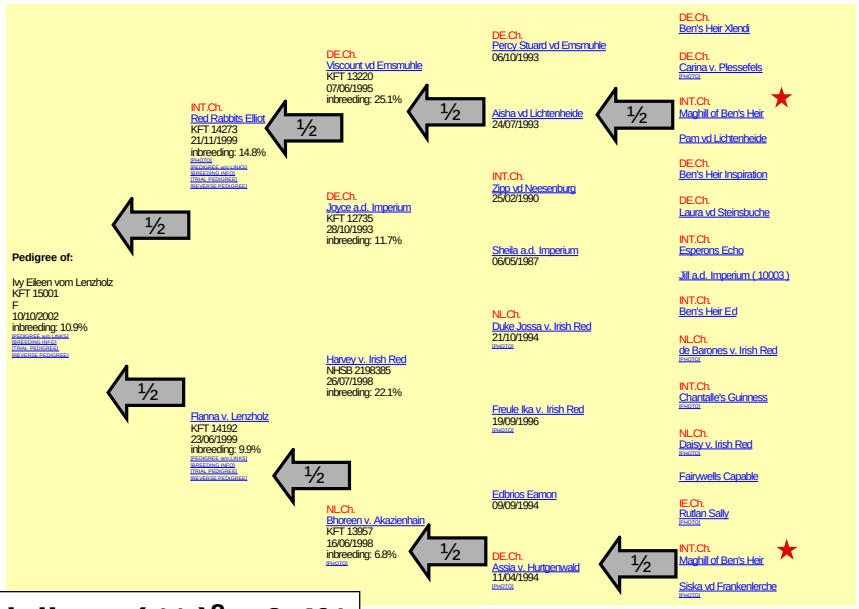
- Jede Form von Selektion für zu einer Einengung der genetischen Varianz
- Einzeltiere sollten immer als Gesamtes bewertet werden
- Fehler in Einzelmerkmalen können durch besondere Vorzüge in anderen Merkmalen kompensiert werden
- Selektionsstrategien sollten immer die Sitation der Population berücksichtigen

Strategische Paarungen

- Vermeiden der Kombination von möglichen Anlagenträgern im Pedigree der Nachkommen
- Risikoschätzung
- Zuchtwertschätzung

Risikoschätzung

Das Risiko der Kombination von zwei rezessiven Defektgenen kann aus dem Generationenabstand von bekannten Vererbern auf der väterlichen und mütterlichen Seite des Pedigrees zum Probanden geschätzt werden



Risiko = (½)^8 = 0,4%

Zuchtwertschätzung

Bewertung der erwarteten Über- bzw. Unterlegenheit der Nachkommen eines Zuchttieres (Probanden) im Vergleich mit dem Populationsdurchschnitt auf der Basis der Phänotypen einer **repräsentativen** Stichprobe verwandter Tiere (Informanten)

Genauigkeit des Zuchtwertes

Abhängig von

- Heritabilität des Merkmals
- genetische Beziehung zw. Proband und Informant
- Anzahl und Repräsentativität der Informanten
- Genauigkeit der Prüfmethode
- Umwelteinflüsse.

Gelbkörperinsuffizienz

nur ein reproduktionsmedizinisches oder auch ein genetisches Problem?

- Es gibt Hinweise auf eine genetische Grundlage
- Es gibt Ansätze zur Frühdiagnose
- Bei der Etablierung von züchterischen Maßnahmen ist auch die mögliche genetische Belastung männlicher Tiere zu berücksichtigen
- Therapeutische Maßnahmen verschleiern die mögliche genetische Belastung
- Selektionsmaßnahmen sollten immer unter Bedacht einer größtmöglichen Erhaltung genetischer Varianz in der Population geplant werden