

# Von PRA und Epilepsie

## Kommentare zu Zuchtstrategien

Dr.Reiner Beuing

*Institut für Tierzucht und Haustiergenetik  
der Justus Liebig Universität Giessen*

PRA (Progressive Retina Atrophie) ist ein gemeinsames Symptom mehrerer genetischer Defekte bzw. Mutationen. Durch ineffiziente bzw. unwirksame Genprodukte kommt es zum Zelltod in den Lichtrezeptoren der Netzhaut. Die Degeneration der Rezeptoren ist fortschreitend, sie ist weder heilbar noch aufhaltbar und sie endet mit der vollständigen Erblindung des Hundes. Die häufigsten bisher bekannten Ursachen sind rezessiv vererbte Gendefekte. Solange wenigstens ein Gen im doppelten Chromosomenbestand intakt ist, reicht die enzymatische Wirkung der korrekten Genprodukte aus, um den Stoffwechsel und damit die Funktionsfähigkeit der Sehzellen sicherzustellen. Wird ein Tier aber durch Paarung zweier Anlageträger mit dem Defektgen des Vaters und dem Defektgen der Mutter ausgestattet, ist die PRA vorgezeichnet. Als Anlageträger bezeichnet man alle gesunden Tiere, von denen man weiß, daß sie ein mutiertes Gen besitzen bzw. vererben können.

Epilepsie ist vom Prinzip her ein mit PRA vergleichbares Merkmal. Epileptische Anfälle sind ebenfalls Symptom von unterschiedlichen genetischen, manchmal auch umweltverursachten Störungen. Mutationen wirken sich auf den Stoffwechsel der Nervenzellen und damit auf die Reizleitung aus. Man kennt heute bereits mehrere Gendefekte, die Störungen des Calcium- oder des Kalium-Ionen Transportes in bzw. aus der Zelle beeinträchtigen.

Wenn in einer Rasse ein solches Merkmal auftritt, und zwar auffällig gehäuft bei verwandten Tieren, dann ist anzunehmen, daß es sich um einen ererbten bzw. vererbaren Defekt handelt. Es ist darüberhinaus auch sehr wahrscheinlich, daß diese Mutation ein für die Rasse charakteristischer Defekt ist. Es ist kaum anzunehmen, daß gleich mehrere Mutationsvarianten in der Rasse vorkommen.

Meist war ein „Gründertier“ Ausgangspunkt des Übels. Die Mutation konnte sich unerkannt verbreiten, solange das mutierte Gen nicht wieder mit sich selbst zusammentraf, d.h. Vater und Mutter auf das gleiche Gründertier zurückgehen. Züchter vermeiden Paarung von Verwandten, insofern verhindern sie auch, daß der Träger eines Defektgens erkannt wird. Tritt die Krankheit dann auf, ist meist das Gen schon unbemerkt verbreitet.

Die Häufigkeit, mit der das Gen verbreitet ist, heißt „Genfrequenz“. Wenn beispielsweise jedes vierte Gen defekt ist, so ist die Genfrequenz für dieses mutierte Gen 0,25 und die Genfrequenz für das intakte Gen 0,75. Um das nochmal zu verdeutlichen: stellt man sich vor, daß Spermien (männliche Gameten) aller in der Rasse vorhandenen Rüden in einem großen Topf gesammelt würden (jedes Spermium enthält das Gen ein mal), so wäre jedes vierte Spermium dieses „Gametenpools“ mit dem Defektgen „bestückt“. In gleicher Weise könnte man den weiblichen Gametenpool betrachten. Alle in Eierstöcken potentiell vorhandenen Eizellen würden zu 25 % das mutierte Gen tragen.

Wenn aus dem weiblichen Gametenpool eine Eizelle ovuliert wird und von einem Spermium des männlichen Gametenpools befruchtet wird, dann ist es eine Frage des Zufalls, welche der Genvarianten zusammentreffen. Die Wahrscheinlichkeit, daß das Spermium das Defektgen

trägt ist 0,25, die Wahrscheinlichkeit, daß die Eizelle es trägt, ist auch 0,25. Die Wahrscheinlichkeit, daß Spermium und Eizelle es haben ist 0,25 mal 0,25, also 0,0625 bzw. ca. 6 %.

In der Population des Berger des Pyrénées sind nach der Besitzerbefragung nun 42 Tiere mit epileptischen Symptomen bekannt. Bezieht man diese auf ca. 1000 Welpen, so ist das eine Rate von 4 %, was auf eine Genfrequenz für ein mutiertes Gen von 20 % schließen läßt ( $0,20 \text{ mal } 0,20 = 0,04 = 4 \%$ ). Wenn man aber annehmen muß, daß es eine Dunkelziffer gibt von Epileptikern, deren (seltene) Anfälle nie beobachtet wurden, so ist die Genfrequenz höher anzusetzen, so daß 25 % Genfrequenz für Epilepsie durchaus realistisch ist. Eine exaktere Schätzung in der Rasse, die neben den Betroffenen auch die Anlageträger und deren Nachzucht in die Rasse beachtet, weist 30 % aus. Alle weiteren Ausführungen müssen nun unter dem Gesichtspunkt einer hohen Genfrequenz gesehen werden, deren „Spitze des Eisberges“ nur die erkannten, betroffenen Tiere sind. Wenn bezüglich PRA 1 % der Tiere betroffen wären, so würde dennoch jedes zehnte Spermium bzw. jede zehnte Eizelle in der Rasse das Defektgen tragen.

Wieviele Tiere sind Anlageträger? Die Frage läßt sich leichter beantworten, wenn man sie umdreht: wieviele Tiere sind frei vom Defektgen, haben vom Vater und von der Mutter jeweils ein intaktes, unmutiertes Gen erhalten? Die Wahrscheinlichkeit, daß das väterliche Spermium das intakte Gen trug, ist bei Epilepsie in der Rasse 0,70 und die Wahrscheinlichkeit, daß die mütterliche Eizelle das unmutierte Gen hatte, ist ebenfalls 0,70. Daß beide bei einer Befruchtung gleichzeitig frei waren ist  $0,70 \text{ mal } 0,70$ , also 0,49 bzw. 49%. Das heißt, 49 % sind frei bzw. 51 % aller Tiere, d.h. auch der Zuchttiere, sind Träger der Anlage, 9 % in zweifacher Dosis (betroffene Tiere, von denen 42 erkannt sind).

Soweit die Charakterisierung der Situation in einer Rasse. Züchter wollen jetzt aber die Sicherheit (oder das Risiko) für ein einzelnes Tier wissen. Dazu jetzt eine weitere Betrachtung: Nehmen wir an, in einem Wurf taucht ein Epilepsiefall auf. Die Eltern und die weiteren Welpen, die noch kontrollierbar seien, zeigten keine Anzeichen. Dann ist sicher, daß die Eltern heterozygote Anlageträger sind vom Typ Nm. N steht für das Normalgen, m für das mutierte. Bei der Vererbung erhielt das betroffene Tier das Gen m vom Vater und das Gen m von der Mutter. Mit dem Genotyp mm steht damit keine intakte Erbinformation zur Verfügung und die Krankheit ist damit vorgegeben.

Was ist aber mit den anderen Welpen? Sie können den Genotyp NN haben, wenn von Vater und Mutter das gesunde Gen kam. Sie können aber auch Nm oder mN haben, wenn Vater oder Mutter die Mutanten zu einem intakten Gen beisteuerte. Alle Kombinationen sind gleich wahrscheinlich, so daß  $1/3$  der gesunden Tiere frei sein können,  $2/3$  können „halb behaftet“ sein. Wenn man ein gesundes Tier aus einem belasteten Wurf auswählt, ist die Wahrscheinlichkeit  $2/3$ , daß man einen Anlageträger und damit einen Epilepsievererber erwischt. Da man den Tieren nicht ansieht, welches mutationsfrei ist, gilt das Risiko für alle gesunden Tiere des Wurfs gleich. Das heißt konkret: auch freie Tiere mit NN werden in der Rasse mit einem „Risiko“ geführt. Das engt die Zahl der verfügbaren, sicher „Unbelasteten“ noch mehr ein.

Der Züchter muß daher mit dem Risiko leben und handeln. Es ist jedoch notwendig, daß ihm das Risiko mitgeteilt wird und daß er möglichst risikoarm züchtet. In der CBP-Population sind derzeit nur 60 Tiere bekannt, die mit mehr als 90%iger Wahrscheinlichkeit den Genotyp NN haben, also sicher frei sind.

An dieser Stelle ist es wichtig sich zu fragen, was man eigentlich will. Wenn ich ein Zuchttier habe, bei dem sich (z.B. durch einen betroffenen Nachkommen) herausstellt, daß es den Genotyp Nm hat, kann ich trotzdem gesunde Hunde züchten, wenn ich in der Rasse Paarungspartner habe, die (sicher !) vom Typ NN sind. Alle Welpen wären gesund, obwohl die Hälfte auch die Anlage tragen. Wenn man solche Welpen nur als „Pets“ verkauft, ist das untadelig. Im Prinzip wäre auch nichts dagegen einzuwenden, wenn diese Nachkommen in der Zucht wieder mit NN-Tieren gepaart würden. Es ist eine Frage der Zuchtkontrolle und der gezielten Erzüchtung und Bereitstellung von NN-Tieren.

Wäre man in der Lage, molekulargenetisch NN- und Nm-Tiere zu identifizieren, wäre es ebenfalls unsinnig, die Nm-Tiere aus der Zucht zu nehmen, wenn sie insgesamt wertvoll in den sonstigen Merkmalen sind. Die Paarungsstrategie zur Vermeidung von mm-Tieren könnte genauso angewandt werden.

Da die Molekulargenetik derzeit noch keine Lösung bietet, ist vorläufig die statistische Risikoberechnung die einzige Möglichkeit. Für jedes Tier brauchen wir eine Wahrscheinlichkeit (P) mit der ein Spermium bzw. eine Eizelle das Defektgen trägt. Das Paarungsrisiko für das Auftreten der Krankheit ist dann  $R = P_{\text{Vater}} \text{ mal } P_{\text{Mutter}}$ .

Ein mischerbiges Tier z.B. hat den P-Wert von 0,5 (50 % der Spermien haben das Defektgen). Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Spermium das Defektgen trägt, ist somit 0,5 bzw. 50 %. Paart man dieses Tier an ein anderes mischerbiges Tier vom Typ Nm, ebenfalls mit dem P-Wert von 0,5, so ist das Risiko für einen Welpen 0,5 mal 0,5, also 25 %. Ein Viertel der Nachzucht kann betroffen sein.

Sicher gesunde Welpen aus einem Wurf mit mindestens einem Betroffenen haben einen P-Wert von 0,33, daß sie das Defektgen tragen. Würden diese an ein Nm-Tier gepaart, so würden von 100 Welpen aus solchen Paarungen 16,5 % erkranken (0,33 mal 0,5). Untereinander gepaart, wurden ca. 11 % Merkmalsträger fallen (0,33 mal 0,33). Heterozygote ( $p = 0,5$ ) angepaart an sicher freie Tiere ( $p = 0$ ) würden keine (0,5 mal 0) erkrankte Tiere ergeben.

In der PyPo, Heft 64,1/98, berichtete Frau Gabriele Maue über ihren von PRA betroffenen Hund. Sie interpretierte dabei meine Äußerungen anläßlich des Vortrages auf der Züchtersversammlung, der die Anwendung von Genotyp-Wahrscheinlichkeiten bezüglich Epilepsie betraf, und schlußfolgerte kritisch, daß ich sogar eine Zuchtverwendung tolerieren würde.

Dazu muß man den Fall näher kennen. Der Hund ist importierter "Quereinsteiger". In der vom Club betreuten Population hat es bisher noch keinen bekannten Fall gegeben. In diesem Fall gibt es somit die Hoffnung, daß die Population eine Genfrequenz von Null hat. Die Sperrung des Tieres von der Zucht und die Ächtung aller Verwandten außerhalb der Population kann verhindern, daß sich durch ein neues Gründertier die Genfrequenz unerkannt hochschaukelt. Dann wären nämlich die aufwändigen Risikoberechnungen und Paarungssteuerungen notwendig, die man möglicherweise durch einen einzigen "Befreiungsschlag" verhindern kann.

In diesem Falle also ist konsequente Zuchtsperre notwendig, die nicht mehr möglich wäre, wenn das Gen stärker verbreitet wäre, wie z.B. bei Epilepsie.

Wengleich also Epilepsie und PRA vom züchterischen Problem her vergleichbar sind, so ist die Konsequenz dennoch grundverschieden, jenachdem, wie die Situation in der Rasse ist.

Für die Epilepsie liegen bei der Zuchtleitung die P-Werte aller Tiere vor. Sie werden mit jedem neu erkannten Fall von Epilepsie neu berechnet. Sie sind Grundlage für die Genehmigung von ausschließlich risikoarmen Paarungen. Für PRA gibt es nach der Zuchtsperre des Betroffenen keinen weiteren Handlungsbedarf.