

Genotypwahrscheinlichkeiten

für Linsenluxation beim Deutschen Jagdterrier

Dr. Reiner Beuing

Linsenluxation (LL) bei Hunden gilt als schwere, gefährliche Augenerkrankung, die meistens bei Terrier-Rassen auftritt. Die Linse ist normalerweise durch kleine Fasern, die Zonulae, in ihrer Position fixiert. Wenn diese schwach werden und reißen, kann es zur Linsenluxation kommen. Eine genetische Veranlagung war schon seit langem offensichtlich, aber der Vererbungsmodus war für lange Zeit nicht sicher. Einige Autoren postulierten, dass ein einzelnes Gen, das autosomal rezessiv vererbt wird, für die Schwächung des Aufhängeapparates verantwortlich sein müsste, aber das späte Auftreten, hauptsächlich zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr, manchmal aber auch später, machte es sehr schwierig, das Auftreten von einzelnen Fällen mit den Erwartungen der Mendelschen Theorie zu vergleichen.

Mit dem Vorwissen, daß manche Vatertiere eine Nachkommenschaft mit sehr hohen LL-Raten und früher Betroffenheit zeigen und andere dagegen sehr niedriger Befallsraten mit spätem Auftretsalter zeigen, wurde das Zuchtprogramm des Deutschen Jagdterrierclubs auf der Basis eines polygenen Erbgangs aufgebaut. Zuchtwerte wurden seit den frühen 80er Jahren für die LL-Anfälligkeit geschätzt. Diese sind routinemäßig allen Züchtern zugänglich. Ein PC-Programm, DOGBASE, das alle 3 Monate aktualisiert wird, erlaubt komplexe Such- und Auswahlsschritte, um passende Paarungspartner in Hinblick auf das Linsenluxationsrisiko und andere Merkmale, vor allem aus dem jagdlichen Bereich, zu ermitteln.

Zuchtwerte werden als Relativzahl veröffentlicht, wobei der durchschnittliche Zuchtwert der Rasse auf 100 und die Standardabweichung auf +/- 10 Punkte eingestellt wird. Betroffene Tiere, wegen der asymmetrischen Häufigkeitsverteilung, haben Zuchtwerte um 170. Die besten Tiere erreichen Werte zwischen 80 und 85. Der Zuchtplan des Clubs, verbindlich seit 1992 für alle Züchter, erlaubt nur Paarungen, wenn der durchschnittliche Zuchtwert beider Eltern besser (niedriger) als 105 ist.

In ihrer Dissertation hat Scheler (1995) verschiedene Vererbungsmodelle für Linsenluxation verglichen. Sie fand, daß ein rezessives Hauptgen, dessen Wirkung von Genen mit geringeren Effekten modifiziert werden kann, bei der Vererbung am wahrscheinlichsten ist. Die Berechnung von Genotypwahrscheinlichkeiten für dieses Hauptgen wurde mit der Zuchtwertschätzung verglichen. Die Vorhersagekraft beider Verfahren wurde getestet und sie unterschied sich nicht. So gab es auch keine Notwendigkeit, die festgeschriebenen Ordnungen und die etablierte Routine zu wechseln.

Die Frequenz der Linsenluxation in der Rasse konnte durch das Zuchtprogramm reduziert werden. Die niedrige Zahl auftretender Fälle macht die Zuchtwertschätzung vom mathematischen und numerischen Gesichtspunkt her immer schwieriger. Während bei einem rezessiven Erbgang ein betroffener Nachkomme die beiden Eltern als heterozygote Anlageträger identifiziert und alle vorhergehenden gesunden Geschwister praktisch ignoriert

werden, hält die Zuchtwertschätzung an allen Informationen fest. Das ergibt relativ gute Zuchtwerte, wenn das betroffene Tier nach einer langen Serie von gesunden Tieren auftritt und es gibt hohe Werte, schlechte Werte, wenn das betroffene Tier früh auftritt.

Wegen dieser Probleme werden jetzt zusätzlich zur Zuchtwertschätzung Genotyp-Wahrscheinlichkeiten berechnet, um den Züchtern und Zuchtberatern die Chance zu geben, diese beiden Verfahren zu vergleichen. Züchter werden in der nächsten Zeit ausgebildet und angeleitet werden, die neue Art der Information zu nutzen.

Geschätzte Genotypwahrscheinlichkeiten (GGWs)

Genfrequenz

Die meisten Erbdefekte werden durch eine einzelne Mutation in einem autosomalen Gen verursacht. Das Symbol für das mutierte Allel möge **a** und das Symbol für das normale Gen möge **A** sein. In jedem einzelnen Hund existieren jeweils zwei Allele, eins kommt vom Vater und eins von der Mutter. Daraus ergeben sich drei verschiedene Kombinationen:

AA, Aa und aa.

Die Häufigkeit des mutierten Allels in der Population wird „Genfrequenz von **a**“ genannt, die mit der Genfrequenz von **A** korrespondiert. Beide ergänzen sich zu 1 bzw. zu 100%.

Wenn die Genfrequenz von **a** z.B. $q = 0,10$ oder 10% ist, und für **A** damit $p = 0,90$ oder 90% beträgt, dann erscheinen die drei möglichen Genotypen mit den folgenden Kombinationswahrscheinlichkeiten:

$$AA \rightarrow 0.90 * 0.90 = 0.81 \quad \rightarrow 81 \%$$

$$Aa \rightarrow 0.90 * 0.10 = 0.09$$
$$aA \rightarrow 0.10 * 0.90 = 0.09 \quad 0.18 \rightarrow 18 \%$$

$$aa \rightarrow 0.10 * 0.10 = 0.01 \quad \rightarrow 1 \%$$

Wenn in einer Population unter zufälliger Paarung 1% betroffene Tiere auftreten, dann ist die Genfrequenz für das rezessive Gen in der Population 0,1 bzw. 10% (die Wurzel aus der Rate der betroffenen Tiere). Für Linsenluxation (LL) beträgt die Genfrequenz in der Jagdterrier-Population im Durchschnitt der letzten 55 Jahre ca. 0,21.

Die Kenntnis der Genfrequenz ist im Verfahren der Berechnung von Genotyp-Wahrscheinlichkeiten wichtig, weil sie die Wahrscheinlichkeit darstellt, daß ein Tier, über dessen Phänotyp man nichts weiß, das Defektgen trägt.

Genotypwahrscheinlichkeiten für ein Individuum

Die Berechnung der Genotypwahrscheinlichkeiten ist ein komplexes mathematisches Verfahren. Das Resultat ergibt drei Zahlen: Die Wahrscheinlichkeiten vom Typ AA, Aa oder aa zu sein. Die ersten Schritte in der Berechnung erscheinen recht einfach. Alle betroffenen Tiere müssen vom Typ aa sein, so dass die Genotypwahrscheinlichkeiten

0, 0, 1

sind. Das bedeutet, daß sie nicht vom Typ AA, nicht vom Type Aa und 100% sicher vom Typ aa sind. Eltern von betroffenen Hunde, selbst nicht betroffen, sind vom Typ Aa, so dass sich daraus die drei Genotypwahrscheinlichkeiten

0, 1, 0

ergeben, was bedeutet, daß sie mit 100%iger Wahrscheinlichkeit, d.h. Sicherheit, als heterozygote Anlageträger identifiziert sind. Sie müssen diesen Genotyp haben, weil sie beide das Gen **a** an den betroffenen Nachkommen weitergeben haben. Sie können deshalb nicht vom Typ AA sein. Auf der anderen Seite sind sie nicht betroffen, was den Genotyp aa ausschließt.

Bei Linsenluxation gibt es das Problem, daß einige Hunde vom Typ aa nicht als betroffen erkannt werden. Dieses wird *unvollständige Penetranz* genannt. Es könnte sein, daß sie einem Unfall erlegen sind, bevor die Krankheit auftrat, sie aber bereits in der Zucht eingesetzt waren. In solchem Fall kann es eine geringe Restwahrscheinlichkeit der Eltern geben, doch vom Typ aa zu sein, z.B.

0, 0,95, 0,05.

Die o.g. Beispiele sind relativ eindeutig, aber manchmal sind die Genotypen nicht sicher. Wenn ein Hund in einem Wurf betroffen ist, und drei weitere beispielsweise gesund, dann sind beide Eltern heterozygot, wie zuvor erwähnt. Aber von welchem Typ sind die gesunden Geschwister? Von den Mendelschen Regel her wissen wir, daß bei der Paarung von zwei heterozygoten Eltern 25 % vom Typ AA, 50% vom Typ Aa und 25 % vom Typ aa sind. Den letzten Fall aa können wir durch die Erkrankung erkennen. Die verbleibenden gesunden Hunde können vom Typ AA (ein Drittel der gesunden Hunde) und vom Typ Aa (zwei Drittel der gesunden Hunde) sein. Daraus ergeben sich die Genotypwahrscheinlichkeiten

0,33, 0,67, 0.

für alle von ihnen. Bis zu diesem Moment gibt es keine Chance zu unterscheiden, von welchem Typ sie wirklich sind. Nur wenn sie in der Zucht eingesetzt werden und Ergebnisse der Nachkommen vorliegen, wächst die Genotypwahrscheinlichkeit für AA, wenn keine Fälle von LL gemeldet werden, und die Wahrscheinlichkeit für AA wird dann höher, wenn in der Nachkommenschaft betroffene Tiere auftauchen. Die Aa-Wahrscheinlichkeit springt auf 1,0 wenn ein direkter Nachkomme betroffen ist und steigt geringer, wenn Nachkommen in der 2. oder 3. Generation auftreten.

Wie auch immer, am Ende des Berechnungsverfahrens liegen für alle Tiere der Population Genotypwahrscheinlichkeiten vor, die als Liste den Züchtern zugänglich gemacht werden können. Sie können Ihre Paarungsentscheidungen darauf aufbauen. Aber wie groß ist das tatsächliche Risiko einer Paarung?

Wahrscheinlichkeit der Genübertragung

Die Übertragung des mutierten Gens von einem Rüden oder von einer Hündin auf den Nachkommen hängt von deren Genotyp ab. Wenn das Zuchttier betroffen ist und den

Genotyp aa hat, dann werden 100% seiner/ihrer Gameten (Spermien, Eizellen), das mutierte Gen tragen. Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung $P=1,0$.

Wenn der Hund vom Typ Aa ist, wird jedes 2. Spermium das Gen **a** beinhalten. Die Übertragungswahrscheinlichkeit ist dann $P=0,5$ bzw. 50%. Im Falle des Genotyps AA ist die Wahrscheinlichkeit $P=0$. Wenn für ein Tier verschiedene Genotypen möglich sind, kann der P-Wert berechnet werden, indem man die Hälfte der Genotypwahrscheinlichkeit für Aa zu der vollen Genotypwahrscheinlichkeit aa addiert.

Einige Beispiele:

Genotypwahrscheinlichkeiten 0,00, 1,00, 0,00 $P = 0,50$

0,33, 0,67, 0,00 $P = 0,33$

0,25, 0,50, 0,25 $P = 0,50$

1,00, 0,00, 0,00 $P = 0,00$

Genetisches Risiko:

Die Krankheit kann nur auftreten, wenn das mutierte Gen vom Vater und von der Mutter gleichzeitig übertragen wird. Diese Kombinationswahrscheinlichkeit **a** vom Vater kombiniert mit **a** von der Mutter ist das Produkt der Übertragungswahrscheinlichkeit P beider Eltern. Wenn z.B. der Vater heterozygot mit $P=0,5$ ist und die Mutter ebenfalls heterozygot mit $P=0,5$ ist, dann ist das Risiko für ein Nachkommen aus dieser Verpaarung $0,5 * 0,5 = 0,25$ bzw. 25 %, vom Typ aa zu sein und damit zu erkranken. Dieses entspricht den Mendelschen Gesetzen. Wenn eine Hündin vom Typ Aa mit $P=0,5$ an einen Rüden vom Typ AA, $P=0$, gepaart wird, dann ist das Risiko für die Welpen $0,5*0=0$. Für keinen der Welpen besteht die Gefahr der Erkrankung. Die Hälfte von ihnen wird heterozygot sein, aber alle sind gesund.

Konsequenzen und Zuchtstrategien

Wenn es Zuchtziel ist, gesunde Hunde zu züchten, dann muß die Strategie sein, Hunde von Eltern zu züchten in der Weise, daß das Produkt aus dem P-Wert vom Vater und dem P-Wert von der Mutter 0 ist. Nun, Null mag zu extrem sein, denn es gibt kaum eine Chance in der Population, in der die Genfrequenz zwischen 10 und 20% liegt, vollkommen ohne Risiko zu züchten. Wenn derzeit die Rate betroffener Hunde um 1 % liegt, kann das Risiko beispielsweise auf 0,5 % gesenkt werden. Es ist die freie Entscheidung der Züchter, auf niedrigerem Risikolevel zu züchten.

Schlußfolgerung:

Der Deutsche Jagdterrierclub hat derzeit einen Zuchtplan, der auf berechneten Zuchtwerten beruht. Er muß geändert und auf das neue Verfahren mit Genotypwahrscheinlichkeiten umgestellt werden. Erste Erfahrungen zeigen, daß die klaren Regeln der Mendelschen Vererbung von den Züchtern sehr gut verstanden und akzeptiert werden. Es wird offensichtlicher, daß in vielen Tieren ein Risiko verborgen ist.

Der Fortschritt bei der Bekämpfung der Krankheit muß, wie in der Vergangenheit, auch unter diesem Verfahren beobachtet werden Das ist besonders notwendig um sicherzustellen, daß das Hauptgen für Linsluxation die einzige bedeutsame Ursache für das Auftreten der LL ist und daß die sonstigen modifizierenden Gene ohne Wirkung sind, wenn das hauptverantwortliche Gen nicht existiert.