

## Der MDR1-Gendefekt beim Collie und bei verwandten Rassen

Dr. Reiner Beuing

Die Evolution hat bei höheren Tieren, insbesondere auch bei Säugetieren, eine wirksame Resistenz gegen eine Vielzahl von Giftstoffen entwickelt. In der Zellmembran von Grenzgeweben, z.B. zwischen den Blutkapillaren und dem Gehirn, sorgen „Pumpen“ dafür, dass diese Stoffe, die durch die Zellmembran in die Zellen hinein diffundieren, aktiv wieder in den Blutstrom zurückgepumpt werden.

Säugetiere sind durch ihre Nahrung stets mit hochgefährlichen Giftstoffen konfrontiert, sei es aus Giftpflanzen, durch Pilzgifte oder durch toxische bakterielle Stoffwechselprodukte. Eine Schutzbarriere zwischen Darm und Blutbahn oder Blutbahn und Nervengewebe ist daher wichtige Voraussetzung zum Überleben. Die Pumpleistung hat natürlich ihre Grenzen. Bei zu hoher Konzentration treten dann Symptome einer Vergiftung auf.

Nerven sind elementare Bestandteile der Regelmechanismen im Körper. Die gesamte Muskelmechanik ist davon abhängig aber auch die Botenstoffe des Körpers werden vom Gehirn und seinen Anhangdrüsen geregelt. Die Paralyse der Nervenfunktion bringt die gesamten Regelkreise im Körper zum Erliegen, führen zum Tod. Insofern ist gerade an der Grenze zu Nervengewebe eine funktionierende Barriere für den Übergang toxischer Stoffe notwendig. Diese Barriere wird als Blut-Hirn-Schranke bezeichnet.

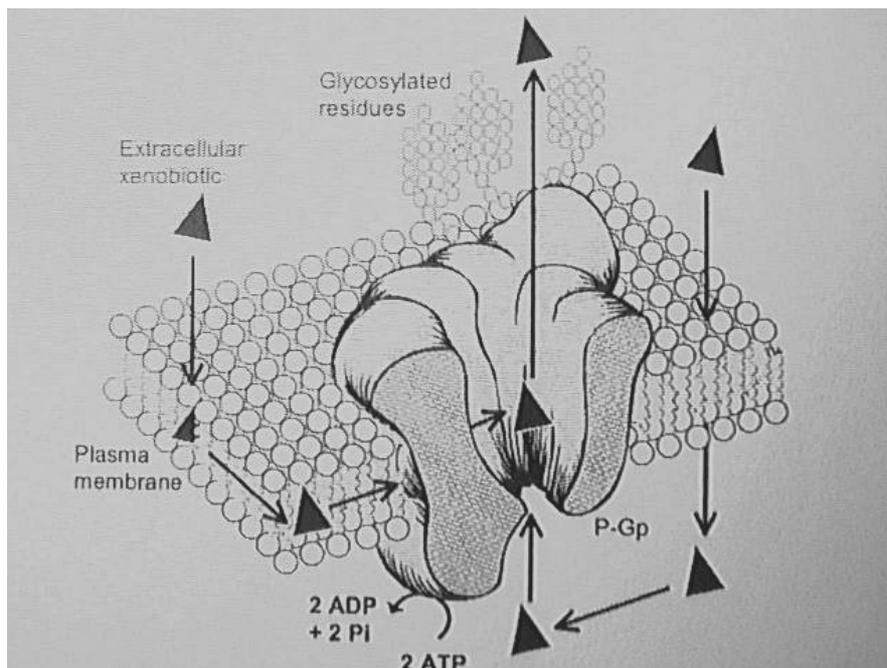


Abbildung 1 P-Glycoprotein in der Zellmembran. In die Zelle eingedrungene oder innerhalb der Membran befindliche Stoffe werden unter Energieverbrauch (ATP) zurücktransportiert. ( aus Marzolini et al., Clinical Pharmacologie & Therapeutics, Jan 2004)

Zellmembranen, die äußere Hülle der Zellen, enthalten Proteine, die als Kanäle für den Austausch von Stoffen dienen (z.B. Ionen wie  $K^+$ ,  $Ca^+$ ,  $Cl^-$  etc. oder andere Moleküle). Sie können entweder passive Diffusionskanäle oder aktiv arbeitende, gesteuerte Kanäle sein. Zu den aktiven Kanälen gehört eine Proteinstruktur, die als ringförmiges Eiweiß angedockte Moleküle durch seine Formänderung umschließt und zur Außenseite der Membran poppt, dann wieder zurück flippt, wenn das Molekül außen wegdriftet. Diese Form einer Efflux-Pumpe übernimmt das P-Glycoprotein. Es ist somit verantwortlich für eine Resistenz gegenüber Giftstoffen. Nicht gegenüber allen, sondern nur gegenüber denen, auf die das Protein anspricht. Dadurch ist die Zelle im Inneren zwar nicht frei von diesen Stoffen, die dem Konzentrationsgefälle folgend in die Zelle hinein diffundieren. Je höher die Konzentration im Inneren steigt, umso mehr Kontakt gibt es zum p-Glycoprotein und dadurch steigt die Rückführungsmenge. So stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Eindringen und Auspumpen auf niedrigem Niveau ein. Diese Konzentration ist ein achtzigstel gegenüber Tieren deren Effluxpumpen nicht funktionieren.

Das P-Glycoprotein ist ein Protein, das durch das Gen MDR1 codiert wird. MDR steht für Multiple Drug Resistance. Proteine sind Makromoleküle, die durch die Verkettung von Aminosäuren gebildet werden. Die Aminosäurefolge ist in der DNA vorgegeben. Wird die Genexpression durch die Aktivierung des Promotors, des dem Gen vorgelagerten Schalters, angestoßen, öffnet sich die Doppelhelix der DNA und der Genbereich wird in einem Stück abkopiert. Diese Kopie ist die Messenger-RNA, die Boten-Ribonukleinsäure.

Bei Säugetieren stecken in dieser ersten Genkopie noch Einschlüsse (Introns), die früher als Trash (unbedeutender Müll) angesehen wurden. Diese Introns werden durch Enzyme entfernt. Nur die codierenden Teilbereiche (Exons) werden verbunden. Nach diesem sog. Splicing entsteht das „Strickmuster“ für das Eiweißmolekül. Im Dreiertakt (Triplet, Codon) bestimmen die Basen, welche Aminosäure in der Verkettung folgt. Die Verkettung geschieht in den Ribosomen. Sie sind die Verkettungsmaschinen bzw. Protein-Fabriken der Zelle.

Jedes Gen beginnt mit einem Start-Codon, in der Regel ist das ATG, und endet mit einem Stop-Codon TAA, TAG oder TGA (Code in der DNA). Durch diese Start-Stop-Eingrenzung wird die Größe festgelegt, durch die Basenfolge wird der Aufbau bestimmt. Nach Angaben in der Gen Datenbank besteht dieser codierende Bereich des Gens aus 3846Basen, codiert also knapp 1300 Aminosäuren.

### **Der MDR1-Defekt beim Hund**

In ihrer Veröffentlichung in der Zeitschrift Pharmacology im Jahr 2001 berichteten Katrina Mealey und Kollegen über die Ivermectin-Empfindlichkeit von Collies und die Entdeckung einer Mutation im MDR1-Gen. Im 4. Exon fanden sie eine Deletion. An Position 230 fehlen 4 Basen. Wären es 3 gewesen, so wäre es möglicherweise ohne jegliche Konsequenz gewesen. In einem so großen Eiweißmolekül wäre eine Aminosäure weniger verbaut gewesen. Vermutlich hätte das weder die räumliche Ringstruktur, noch die physiologische Funktion beeinträchtigt. 4 Basen aber sind der Gau. Der im 3er-Takt organisierte Code wird durch den Verlust von 4 Basen um eins verschoben. Dadurch werden andere Aminosäuren angesprochen und verkettet. Ein Beispiel:

Aus **AGG CCT TCG CTA ATT G.....**wird z.B. durch den Verlust von 4 Basen  
**AGG - - - - CGC TAA TTG .....**

So fehlt nicht nur die Aminosäure, die durch CCT bestimmt ist (Prolin), die folgende (TCG, Serin) wird zu CGC (Arginin) .

So würde es weitergehen, es würde ein vollkommen anderes Protein entstehen. Wie auch im o.g. Beispiel erscheint durch den Versatz relativ schnell ein Stop-Codon mit der Basenkombination TAA, was ein Beenden der Synthese bewirkt. Im MDR1 Gen passiert dieses 15 Aminosäuren nach der Deletion. Es entsteht nur ein minimales Fragment des Proteins, ca. 10% der Originallänge, ohne jegliche Funktion.

### **Der MDR1-Genotyp.**

In den Körperzellen liegen die genetischen Informationen, wenn sie nicht auf Geschlechtschromosomen liegen, auf jeweils 2 homologen Chromosomen vor. Eins erhielt das Individuum vom Vater über das befruchtende Spermium, eins von der Mutter über die Eizelle. Insofern kann das normale MDR1-Gen (N) doppelt (N/N), in Kombination mit dem mutierten Gen (N/m) oder gar nicht (m/m) vorkommen. Da die Genexpression in der Regel von beiden homologen Genen abläuft, werden bei heterozygotem Genotyp (N/m) die Hälfte alle Genprodukte wirksam, die Hälfte unwirksam sein. Nach den derzeitigen Beobachtungen (Mealey u.a., 2001), zumindest bei Ivermectin in normaler Dosierung reichen die existenten korrekt synthetisierten Kanäle von heterozygoten Tieren aus, um Neurotoxizität zu verhindern. Dagegen sprechen HealthGene Laboratories in Toronto bei Heterozygoten von sensitive (empfindlich) und bei denen Homozygoten (m/m) von super sensitive (überempfindlich). Diese Begrifflichkeit beruht wohl auf einer rechtlich relevanten Vorsicht und Absicherung und/oder in Hinblick auf höhere Dosierung oder andere Wirkstoffe oder Wirkstoff-Wechselwirkungen. Derzeit ist man aber der Auffassung, dass Heterozygote im Bereich normaler Dosierungen nicht gefährdet sind.

### **Zur Kennzeichnung der Allele**

Genvarianten (Allele) werden üblicherweise mit N für das Normalgen (Wildtyp) bezeichnet, wenn man nicht spezifisch Genorte anspricht. Mutierte Varianten erhalten die Kennung M oder m. Ein Großbuchstabe kennzeichnet, dass das Allel dominant (oder kodominant) ist, m signalisiert, dass es rezessiv, d.h. im Zusammenhang mit dem Normalgen ohne sichtbare Auswirkung ist. Für Ivermectin-Sensitivität trifft das bei Normaldosierung zu, sodass im Kontext mit Ivermectin m als Kennung sinnvoll ist. Dominante oder rezessive Genwirkung ist aber stets von der Dosis abhängig. Die Frage ist, wann die Efflux-Leistung der Zellen heterozygoter Tiere ausgeschöpft ist. Ab dieser Dosis wirkt sich der Defekt dominant aus.

Die Bezeichnung Minus (-) für das mutierte Gen entspricht nicht der Konvention. Diese Bezeichnung wird gewählt, wenn ein Normalgen durch gentechnische Verfahren blockiert wird. Im Rahmen der Krebsforschung (Chemotherapie) wurden Mäusestämme gezüchtet (Knock-out-Mäuse), deren MDR1-Gen blockiert wurde (-/-), die Mäuse mit freier Genexpression (+/+) dienten als Vergleich. An solchen Knock-out -Mäusen wurde zufällig bei einer Parasitenbehandlung mit Ivermectin die tödliche Wirkung entdeckt. Die Übertragung der Bezeichnung ist aber nicht glücklich. Sie ist zudem für die praktische Anwendung irreführend, denn ein Ergebnis eines DNA-Tests, der negativ ist, bescheinigt das Vorliegen der Mutation. Im Club für Australian Shepherd Deutschland e.V. (CASD) wird

daher **N** und **m** verwendet, was grundsätzlich zu empfehlen ist und der Nomenklatur der Erstautoren entspricht.

### **Ivermectin-Sensitivität**

Forscher haben ihr Augenmerk früh auf das MDR1 Gen gelenkt, als im Zusammenhang mit der Krebstherapie eine Resistenz gewisser Organe gegen Zellgifte, vorzugsweise teilungshemmende Pflanzengifte wie z.B. Colchicin (Herbstzeitlose) als Mitose-Hemmer, beobachtet wurden. Forschungen sollten die Möglichkeiten aufdecken, wie man die P-Glycoprotein-Pumpe beeinflussen, hemmen oder fördern, kann. Man versprach sich dadurch, auch Tumore in geschützten Geweben angreifen zu können, oder Gewebe noch stärker abzuschirmen. Bei den genmanipulierten Mäusen, bei denen das MDR1-Gen ausgeschaltet wurde, fand man mehr oder weniger zufällig die Ivermectin-Empfindlichkeit. Schinkel stellte fest, dass im Liquor des Gehirns die Konzentration auf das 80-90-fache gegenüber Normal anstieg, Das ist einer 80fachen Überdosierung mit tödlichem Ausgang gleichzusetzen

Katrin Mealey von der Washington State University nahm das zum Anlass, die Ursache für eine Ivermectin-Empfindlichkeit mancher Collies in einem MDR1-Defekt zu suchen. So fand sie denn auch die 4-Basen-Deletion. Ivermectin ist ein hochwirksames Nervengift. Es beeinflusst die Effizienz des Chlorid-Ionenkanals in der Zellmembran der Nervenzellen. Dadurch wird die Reizleitung in den Neuronen zum Erliegen gebracht. Die Reizleitung ist auf eine präzise Regulierung der Chlorid-Ionen in der Zelle angewiesen. Niedere Tiere, so z.B. Würmer, sind ungeschützt und werden gelähmt, abgetrieben und verdaut. Auch Ektoparasiten, z.B. Flöhe, Zecken, Milben, gehen ein, wenn sie Ivermectin aufnehmen. Wegen der Blut-Hirnschranke sind Säugetiere weitgehend geschützt, solange die Dosierung sich im Rahmen hält. Doch wenn diese nicht funktioniert, dann tritt die neurotoxische Wirkung auch beim Säuger auf. Ivermectin befindet sich z.B. in Antiparasitikum Ivomec® , das als sehr wirkungsvolles Antiparasitikum in der Veterinärmedizin breit eingesetzt wird. Die Zulassung erfolgte 1983 in den USA für viele Tierarten. Wegen der Sensitivität und tödlichen Zwischenfällen bei Collies (und einigen andern britischen Hütehundrassen) wurde der Antrag auf Zulassung für den Hund vom Hersteller zurückgezogen. Trotzdem wird manchmal, bei schwierigen Indikationen, darauf zurückgegriffen. Durch das Wissen, welche Rassen nicht betroffen sind und über die Möglichkeit bei Risikorassen die Tiere zu testen, ist jetzt auch ohne Risiko die Anwendbarkeit kalkulierbar, abgesehen von den rechtlichen Konsequenzen bei Anwendung nicht zugelassener Medikamente.

Ivermectin ist jedoch nicht der einzige Stoff, der durch p-Glycoprotein erfasst wird (P-Glycoprotein-Substrate). Es gibt eine umfangreiche Liste von Agenzien, aus dem Bereich der Krebstherapie, Blutdruck-Medikamente, Herzmittel usw., aber auch Antibiotica, Antidepressiva und Antiepileptica und nicht zuletzt Opiate, Schmerzmittel. Die Erkenntnisse und damit auch die Liste der P-Glycoprotein relevanten Stoffe werden sicher wachsen. Vermutungen, ob auch Narkosezwischenfälle durch MDR1 begründet sind, oder ob hormonelle Regelkreise (Rückmeldung von Blutkonzentrationen an die Hypophyse) beeinträchtigt sind, sind bisher nicht belegt. In der Studie von Mealey u.a. (2007) deutet sich letzteres für ACTH an, der Vergleich von 4 Tieren m/m gegenüber 3 Kontrolltieren N/N zeigte niedrigere Werte bei m/m nach Injektion was annehmen lässt, dass der Hypothalamus bei fehlender Blut-Hirn-Schranke zu hohe Konzentration ermittelt und zu intensiv zurückregelt. Die m/m Tiere hatten auch vor der Behandlung niedrigere Werte. Das ist Anlass für die Forschergruppe, diesem Effekt weiter nachzugehen.

## Der Gentest

Jede klar definierte und lokalisierte Mutation kann heute durch einen Gentest diagnostiziert werden. Dazu ist der DNA-Abschnitt einzugrenzen. Flankierend (rechts und links von der Mutation) werden Basensequenzen ermittelt, die im Genom einmalig sind, der 5'-Primer und der 3'-Primer. Über eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wird die DNA zwischen diesen Stellen zur Reduplikation gebracht. Die Ausgangs-DNA wird enzymatisch unter zyklischem Temperaturwechsel zur Verdopplung gebracht, wie bei einer Zellteilung. Da sich mit jedem Zyklus die Menge verdoppelt, ist aus minimalen DNA-Spuren eine große DNA Menge herzustellen. Anschließend kann die Länge des DNA-Abschnittes bestimmt werden. Im elektrischen Feld in einem Gel oder einer Kapillare, wandern unterschiedlich große Moleküle unterschiedlich schnell. Dadurch lässt sich die Größe ermitteln. Der DNA Strang mit Deletion muss 4 Basen kürzer sein als der Strang ohne Deletion. Ist im Resultat nur kurze DNA sichtbar, handelt es sich um ein Tier vom Typ m/m, wenn kurze und lange Stränge vorliegen, ist es heterozygot (N/m) und wenn nur lange Stränge vorliegen ist es ein homozygotes Tier ohne Mutation (N/N). Labors haben, je nach technischer Ausrüstung, auch die Möglichkeit andere Techniken der Differenzierung anzuwenden.

## Die betroffenen Rassen

In der beeindruckenden Studie von Neff u.a. (2004) sind die Autoren der Frage nachgegangen, wo der Ursprung dieser Mutation zu suchen ist. Mehr als 4000 Proben von Rassehunden wurden untersucht. Bei 9 Rassen wurde die Mutation gefunden. Im Rassevergleich zeigte sich, dass die Frequenz bei Collies am höchsten war. Rassen, die als britische Hütehunde wohl Genaustausch mit der Collie-Rasse hatten, waren ebenfalls, wenn auch geringer, betroffen. Dadurch liegt nahe, dass der Ursprung in dieser Rasse zu suchen ist. Der Australian Shepherd Dog, in Australien als Arbeitshund in Kombinationskreuzung aus talentierten Hütehunden geformt, enthält ebenfalls Collieanteile und damit auch die Mutation, wenn auch in wesentlich niedrigerer Frequenz.

Die Angaben von Neff u.a. sind in der Tabelle 1 zusammengefasst. Sie sind insofern interessant, als sie Ergebnisse ohne Vorwissen darstellen. Darüber hinaus liegen Ergebnisse deutscher Untersuchungslabors vor, deren Aussage aber beschränkt ist, weil Labors selektiv mit Analysen beauftragt werden. Tiere mit sicherem Genotyp (meist aus der Paarung N/N x N/N) werden sinnvoller Weise nicht mehr untersucht. Das Rasse-Screening von Neff u.a. war breit angelegt. Darunter waren auch Rassen mit Hütehund – Hintergrund, bei denen aber selbst bei umfangreicher Stichprobe der Defekt nicht vorkam.

**Tabelle 1    Untersuchte und betroffene Tiere (Neff u.a. 2004)**

<b>Rasse</b>	<b>untersucht</b>	<b>% Betroffene</b>
Australian Shepherd	178	16.6
Australian Shepherd (Miniature)	56	25.9
Collie	263	54.6
English Shepherd	91	7.1
McNab	35	17.1
Old English Sheepdog	151	3.6
Shetland Sheepdog	190	8.4
Longhaired Whippet	89	41.6
Silken Windhound	84	17.9

## Der Ursprung

Die Mutation, das kann man sicher annehmen, ist einmalig und die Tiere in den betroffenen Rassen müssen Abkömmlinge eines einzigen Tieres sein. Die MDR1-Deletion hat keinen Überlebens-Nachteil im Hausstand, solange die Tiere keinen Giftstoffen bzw. Medikamenten ausgesetzt sind. Letzteres war über Jahrhunderte nicht der Fall. Medizin für Hunde ist eine moderne Errungenschaft.

Hütehunde waren eng an Schafe bzw. an Gutsherden gekoppelt. Mit dem Austausch von Böcken und Zuchtschafen wurden auch gute Hunde weitergegeben. Da die Zahl dominierender Herden bzw. Farmen gering war, gehen auch die Hütehunde auf wenige Kernzuchten zurück. Ist beispielsweise in einer solchen Kernzucht erstmals die Deletion bei einer Stammutter aufgetreten, verbreitet sie sich über ihre Söhne oder Töchter innerhalb der Farm und über weitergegebene Nachkommen über das Land. Bei der Besiedlung Australiens mit Schafen britischer und schottischer Herkunft kamen auch diese Hunde auf den 5. Kontinent.

Wann der Ur-Träger lebte lässt sich nur unter Hypothesen datieren. Neff u.a. haben die Lage des MDR1 Gens auf dem Chromosom kartiert und direkt in der Nachbarschaft liegende Markergene betrachtet. Am Tag Null der Deletion mutierte das MDR1-Gen auf einem Chromosom eines Tieres. Auf diesem Strang war an jedem Genort ein bestimmtes Allel. Dieses Muster der Genvarianten wird als Haplotyp bezeichnet.

Chromosomen stellen verbundene Gen-Ketten dar, wodurch eine Kopplung zwischen benachbarten Genen und Markergenen vorliegt. Zwischen den Teilungsphasen der Zellen kommt es jedoch zur Aneinanderlagerung der DNA Stränge homologer Chromosomen, also des jeweiligen väterlichen und mütterlichen Chromosoms, und dabei können Teilbereiche ausgetauscht werden. Der Anfang des väterlichen Chromosoms legt sich an einer zufälligen Bruchstelle an das Endstück des mütterlichen Chromosoms und das verbleibende Endstück des väterlichen Chromosoms bindet sich an den Anfang des mütterlichen Chromosoms. Dieses Crossing-over trennt die ursprünglich gekoppelten Gene an dieser Stelle und führt zu einer neuen Kopplungssituation, zu einem anderen Haplotyp.

Je weiter die Gene auseinander liegen, umso häufiger kann dazwischen ein Crossing-over Ereignis auftreten oder je häufiger Gene entkoppelt werden, umso weiter sind sie voneinander entfernt.

Neff u.a. bestimmten Marker mit vielfältigen Varianten in der Nachbarschaft des MDR1-Gens und betrachteten dann die Variabilität bei Tieren mit MDR1-Defekt (m/m). Daraus konnten sie ableiten, wie viele Zellteilungen (Meiosen) und Generationsstufen notwendig waren, um aus der ursprünglichen Gen-Markerallel-Konstellation eine so vielfältige Variabilität entstehen zu lassen. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Mutation weit vor der Rassebildung des 19. Jahrhunderts liegen muss. Je nach betrachtetem Marker und Annahmen über Mutationsraten am Marker, sind 50 – 120 Generationen anzunehmen. Bei einer Annahme von 100 Generationen und einem Generationsintervall von 4,2 Jahren ist somit der Ursprung als ein Ereignis vor 420 Jahren bzw. Ende des 16. / Anfang des 17. Jahrhunderts anzusehen.

Unter den Rassen sind auch zwei Windhunderassen, der Langhaar-Whippet und der Silken-Windhund. Da es von der Wahrscheinlichkeit her nahezu unmöglich ist, dass im Gesamtgenom eine 4-Basen-Deletion an exakt der gleichen Stelle zwei mal auftritt, ist auch auszuschließen, dass es sich um zwei unabhängige Mutationsereignisse bei verschiedenen

Rassen handelt. Dann stellt sich die Frage, ob Windhunde in die Collies eingekreuzt wurden oder ob Collies/Shelties in die Windhundvarianten eingemischt sind. Neff u.a. favorisieren aufgrund der Markerfrequenzen mit Recht die Annahme, dass ein Collie der Ursprung ist. Es sind aber auch Konstellationen denkbar, bei kleinen Populationen mit starker genetischer Drift, die gegenteilige Hypothese zulassen, auch wenn es unwahrscheinlicher ist.

## **MDR1 im 21. Jahrhundert**

Die Frage besteht und ist wohl auch berechtigt, wie man heute mit den Erkenntnissen über MDR1 bzw. die Ivermectin-Unverträglichkeit umgehen muss. Ist es notwendig, Rassen wieder von diesem Defekt zu bereinigen oder reicht es, dass man gefährliche Stoffe von den Hunden fern hält? Oder lässt man solche Medikamente einfach nicht zu, wie es derzeit ja der Fall ist? Man könnte Zulassungen auch erteilen, die betroffenen Rassen aber ausnehmen. Aber Vorsicht! Was macht man mit Mischlingen? Dann gäbe es noch die Möglichkeit, alle Hunde einzubeziehen, ausgenommen die mit Defekt. Dabei muss man sich fragen: Warum kompliziert, wenn es auch einfach geht?

All diese Fragen sind akademischer Natur, denn die Tiermedizin will eigentlich auf hochwirksame Medikamente nicht verzichten und Hundebesitzer sollten auch daran interessiert sein, dass bei ihrem Hund solche Medikamente einsetzbar sind. Zuchtvereine stehen der züchterischen Bereinigung daher grundsätzlich positiv gegenüber. Diskutiert wird nur über die Rigorosität, mit der man vorgehen kann, ohne die Zuchtstrukturen zu zerstören. Zuchtstätten dürfen nicht blockiert werden. Das bedeutet ein schrittweises Zurückdrängen der homozygoten Deletionsträger mit dem Genotyp  $m/m$ , welche überempfindlich sind. Es kann durch den Einsatz von homozygoten Paarungspartnern mit dem Genotyp  $N/N$  erfolgen. Es müssen aber auch andere Paarungsvarianten möglich sein, wenn wichtige Zuchtziele (Collie-Eye-Anomalie, Hüftgelenksdysplasie, Wesensmerkmale usw.) dies rechtfertigen. Dann aber sollten die Welpen als „fraglich im Genotyp“ gekennzeichnet sein. Die Zertifizierung der Welpen spielt daher eine wichtige Rolle und ist Grundlage des Zuchtprogramms z.B. des Club für Australian Shepherd Deutschland e.V. (CASD).

Sicher ist, dass züchterisch keine Eile geboten ist. Es handelt sich nicht um einen Erbfehler mit primärer Tierschutzrelevanz. Träger der Deletion sind, zumindest im Alltag, lebensfroh und schmerzfrei. Oft wird ja argumentiert, es gehe nur um eine Behandlungsoption, zu der es durchaus auch Alternativen gibt. Lässt man diese Einstufung einmal außer Acht und akzeptiert, dass man auf jeden Fall den Käufer eines Welpen über Risiken aufklären muss, dann ist es jedenfalls auch ein Marketing-Problem. Wer will schon Welpen anbieten mit dem Zusatz, dass ein genetischer Defekt gratis mitgeliefert wird. Verschweigen und Vertuschen hilft da, aber dann bekommt Hundezucht auch eine unseriöse Färbung. Zuchtvereine müssen, entsprechend ihrer Möglichkeiten, gangbare Wege beschreiten. Diese müssen Akzeptanz finden und erfolgreich sein. Beides ist miteinander vereinbar.

## **Statistische Genotypisierung**

Bei eindeutigem Genotyp der Welpen aufgrund der Genotypen beider Eltern ist kein DNA-Test notwendig. Sind heterozygote und damit mischerbige Tiere an einer Paarung beteiligt, dann ist der Genotyp stets unsicher. Für sinnvoll geplante und kalkulierbare Zuchtentscheidungen müssen solche Hunde getestet werden. Für Entscheidungen zum

Behandlungsrisiko gilt das aber nur dann, wenn kein N/N-Partner beteiligt war. Mit einem N/N-Partner sind alle Welpen ungefährdet und ein Test erübrigt sich.

N/m	X	N/N	→	N/N oder N/m	Ungefährdet
N/m	X	N/m	→	N/N oder N/m oder m/m	Ungefährdet und gefährdet
N/m	X	m/m	→	N/m oder m/m	Ungefährdet und gefährdet

Bei der Paarung von zwei homozygoten Paarungspartnern ist der Genotyp der Nachkommen immer eindeutig, hier erübrigt sich in jedem Fall der Gentest.

N/N	X	N/N	→	N/N	Ungefährdet
N/N	X	m/m	→	N/m	Ungefährdet
m/m	X	m/m	→	m/m	Gefährdet

In Abhängigkeit vom Eltern-Genotyp erübrigt sich entweder ein DNA-Test oder er ist angezeigt, je nachdem, ob man das Tier als Zuchttier einsetzen will oder nur den Tierarzt über Risiken informieren will.

## Labors

DNA-Tests werden über die Zuchtvereine organisiert, die z.T. Rahmenverträge mit den Labors abgeschlossen haben und sich zum Teil an den Kosten beteiligen. Die Formulare findet man z.T auf den Websites als Download:

Club für Australian Shepherd in Deutschland:

Home: <http://www.australian-shepherd-ig.de>

MDR1: <http://www.australian-shepherd-ig.de/downloads/mdruntersuchung.pdf>

Deutscher Collie Club e.V.

Home: <http://www.deutschercolliclub-ev.de>

MDR1: <http://www.deutschercolliclub-ev.de/MDR1.htm>

Club für Weiße Schäferhunde in der Schweiz:

Home: <http://www.berger-blanc-suisse.ch>

MDR1: <http://www.messeschweiz.ch/cms/view.php?sId=51&lang=2&pId=392>

## DNA Test-Möglichkeiten:

- Genocanin, Universität Kassel: <http://www.genocanin.de>

(Universität Kassel, Gottschalkstraße 22, 34127 Kassel, Tel./Fax 0561-804768, eMail: [ipfeiff@gwdg.de](mailto:ipfeiff@gwdg.de))

- Laboklin GmbH & Co.KG: <http://www.laboklin.de>

(Steubenstr. 4, 97688 Bad Kissingen, Dr. Ines Langbein-Detsch oder Dr. Petra Kühnlein, Tel. 0971-7202-0)

- Justus-Liebig-Universität Giessen: <http://www.uni-giessen.de/mdr1defekt> (Institut für Pharmakologie und Toxikologie am FB Veterinärmedizin, Frankfurter Str. 107, 35392 Gießen, Tel. 0641 99 38411)

- Zentrum für Molekulare Diagnostik: <http://www.tieraerztliches-institut.uni-goettingen.de/moldiag.html>

Antragsformular: [http://www.tieraerztliches-institut.uni-goettingen.de/Untersuchungsantrag\\_MDR1\\_F81.pdf](http://www.tieraerztliches-institut.uni-goettingen.de/Untersuchungsantrag_MDR1_F81.pdf)  
(Tierärztliches Institut, Burckhardtweg 2, 37077 Göttingen, Tel.: 0551-399695, Fax: 0551-393399)

- GeneControl GmbH in Poing/Grub bei München: <http://www.genecontrol.de/>  
Anleitung zur Prbenentnahme: <http://www.genecontrol.de/pdf/anleitung.pdf>  
Senator-Gerauer-Str.23, 85586 Grub Tel: 089 / 9441969-0 Fax: 089 / 9441969-501

-Labor Laupeneck : [http://www.laupeneck.ch/d/dienstl/pdf/d\\_antragsformular\\_gentest.pdf](http://www.laupeneck.ch/d/dienstl/pdf/d_antragsformular_gentest.pdf)  
Postfach, 3001 Bern (CH), Tel. 031 381 47 25 Fax . 031 381 34 14

## **Liste von Medikamenten**

Die Washington State University gibt eine Liste von Medikamenten heraus, die bei MDR1 – Defekt Bedeutung haben. Die Liste wird stets aktualisiert, daher ist ein Link sinnvoll:

<http://www.vetmed.wsu.edu/depts-VCPL/drugs.aspx>  
[Download the MDR1 Vet Fact Sheet/Problem Drug list](#)

## **Rückmeldungen**

Zuchtvereine sind dringend daran interessiert, Erkenntnisse aus DNA-Untersuchungen zu erhalten. Besitzer, deren Hunde im Zusammenhang mit z.B. zwingend notwendiger Behandlung vorher DNA getestet wurden, sollten das Testergebnis unbedingt an den Club ihrer Rasse melden. Das ist hilfreich und erspart evtl. anderen Tierbesitzern unnötige Testkosten. Die Adresse findet man auf der Ahnentafel oder auf der Homepage im Internet.

---

Updated: 22.02.08

© by [Reiner.Beuing@dogbase.de](mailto:Reiner.Beuing@dogbase.de)

Zur Aufklärung von Hundebesitzern ist ein Link aus privaten Homepages auf diese Website gern gesehen.