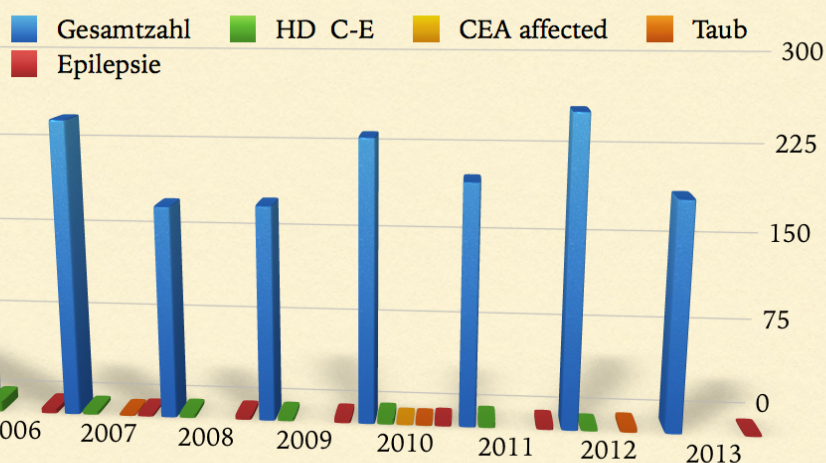


ZÜCHTERISCH BEDEUTSAME ERKRANKUNGEN

Auswertungen der in unserem Zuchtbuch vorliegenden Gesundheitsergebnisse
(2006 - 2013)

Zusammenfassung des auf der ABCD Jahreshauptversammlung 2014 gehaltenen
Vortrages von Dr. Viola Hebeler

Erbliche Erkrankungen von in der ABCD gezogenen oder importierten Hunden nach Geburtsjahr (2006 - 2013)



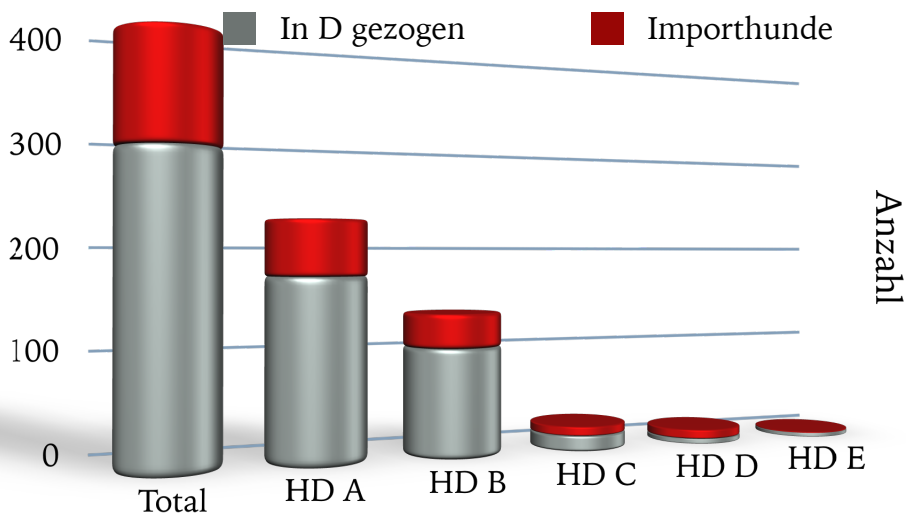
Die verwendeten Zahlen beziehen sich auf die originäre ABCD Border Collie Population. Dies sind Hunde, die nach 2006 im ABCD Zuchtbuch registriert wurden (also hier geboren oder importiert) oder die in dieser Zeit zur Zucht eingesetzt wurden, also als Elternteil zur Population gehören.

Die rechte Tabelle enthält die Zahlen, aus denen die Grafik erstellt wurde.

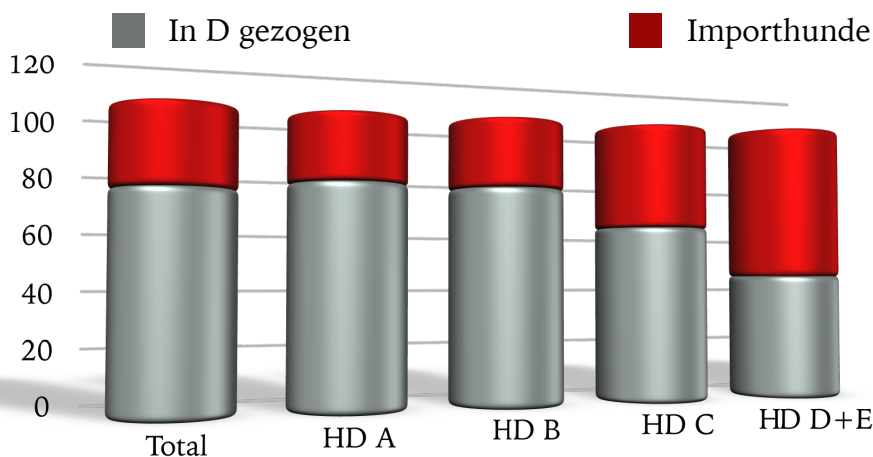
Über kranke Hunde wird immer mehr gesprochen als über gesunde, aber die Zahlen zeigen, dass die tatsächliche Auftretswahrscheinlichkeit von Erbkrankheiten relativ gering ist. HD und Epilepsie sind die wichtigsten Erkrankungen, gefolgt von Taubheit.

Geburtsjahr	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Gesamtzahl	174	248	179	181	237	203	259	192	1673
HD C-E	9	3	3	3	5	5	1	0	29
CEA affected	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Taub	0	0	1	0	1	0	3	0	5
Epilepsie	4	2	3	3	2	3	0	1	18

HD-Ergebnisse:



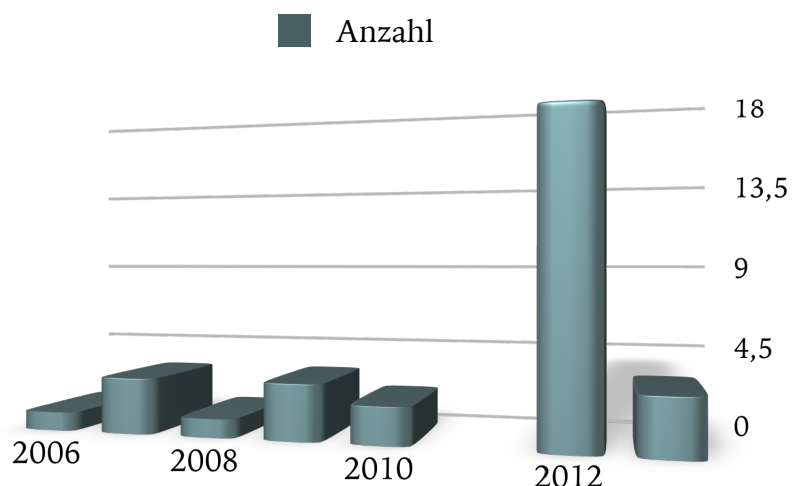
...aufgeschlüsselt zwischen in D gezogenen Hunden (grau), also mit zumindest einem geröntgten Elternteil und Importhunden (rot). Die untere Tabelle zeigt die Anteile in Prozent.



Es wird deutlich dass die Importhunde einen höheren Anteil an den schlechteren HD-Ergebnissen haben als die in D gezogenen, auch wenn diese sogar z. T. ebenfalls ein ungeröntgtes Elternteil besitzen. Es ist dies ein klarer Beweis für den Sinn des HD-Röntgens, bzw die darauf basierende Zuchtzulassung.

Im Jahr 2012 kam es zu einer ungewöhnlichen Häufung weißer Welpen. Diese waren alle Ergebnis der Anpaarung zweier Eltern mit viel Weißanteil. Weiße Welpen fallen immer einmal vereinzelt. Will man eine Häufung vermeiden, so muss man ein geschecktes Elternteil an ein sehr dunkles anpaaren. Die weißen Welpen haben unglücklicherweise ein wesentlich höheres Risiko, von Geburt an taub zu sein (s.u.).

Überwiegend weiße Welpen 2006 - 2013



Die Gesamtstatistik sieht gut aus, aber nicht alle Hunde werden in ihrem Leben HD untersucht, so dass die Ergebnisse nur eine Stichprobe darstellen. Theoretisch müssten alle Hunde mit schweren Erkrankungen wie Epilepsie, Blindheit oder Taubheit erfassbar sein, denn seit letztem Jahr sind ja Züchter verpflichtet, schwere Erkrankungen in ihrer Nachzucht der Zuchtbuchführung mitzuteilen. Auch für frühere Fälle gilt, dass gute und freiwillige Information zur Vermeidung weiterer Fälle unerlässlich ist. Dass dies nicht so ist, liegt an der leider unbekanntem...

Dunkelziffer!

Warum ist das nun so?

- Züchter fürchten den Imageschaden für die eigene Zucht und Kritik an ihren Zuchtentscheidungen durch andere Mitglieder. Diese Kritik fällt bedauerlicherweise auch zum Teil sehr emotional und unsachlich aus, was nicht hilfreich ist.
- Besitzer fürchten, sich beim Züchter unbeliebt zu machen.
- Beides ist kontraproduktiv, denn der Schaden für die Rasse durch Verschweigen aufgetretener Erbkrankheiten ist enorm. Negative Gene verbreiten sich stärker und schneller, als dies bei guter Aufklärung der Fall wäre.
- Es ist unkollegial, den Züchterkollegen gegenüber und unehrlich den Welpenkäufern gegenüber.
- Gegen unsachliche Kritik hilft nur Sachkenntnis.

Züchterische Massnahmen

- sollten sich an der realen Gefahr orientieren und nicht mehr Schaden als Nutzen anrichten.
- Die Genverarmung über stetig wachsenden Verwandtschaftsgrad ist mittelfristig die größte Gefahr für geschlossene Rassehundpopulationen.
- Ein steigender Verwandtschaftsgrad führt zum vermehrten Auftreten rezessiver Erkrankungen. Nach Aussagen von Teun van den Dool ist der gesamte Inzuchtkoeffizient eines ISDS Border Collies immer in etwa 6 Prozent höher als der des 6 Generationenpedigrees. Es gibt allerdings bessere Anzeiger für den Verlauf an Genvielfalt, hier ein Link: <http://www.bcdb.info/article1/WSN1c3.htm>

- Ein Beispiel für den Zusammenhang zwischen hohem Verwandtschaftsgrad und Auftreten bis dato unbekannter Erkrankungen ist die australische Showborder Collie Population.



Was kann man tun?

- Verzicht auf die Zucht mit kranken Tieren
- Verzicht auf Wurfwiederholungen, in denen kranke Tiere gefallen sind
- Zuchtausschluss von Carriern bei einer Auftrittswahrscheinlichkeit der zugrunde liegenden Gene von unter 1 %

Warum kein Zuchtausschluss bei höheren Carrierzahlen?

- Jeder Mensch hat durchschnittlich 50 rezessive Mutationen. Diese Zahl liegt bei Rassehunden durch die geschlossenen Populationen sicher höher.
- Der einzige Unterschied zwischen einem genetesteten und einem ungetesteten ist diese eine Mutation. Über 49 andere Veränderungen im Genom weiß man nichts.
- Beim Entfernen von Hunden aus der Zucht entfernt man auch die positiven Eigenschaften dieser Hunde aus dem Genpool.
- bei CEA haben wir z.B. 25 % Carrier, also können wir aufgrund des monogenen Erbganges (Krankheit wird durch ein Genpaar verursacht) eine Mutationsfrequenz von 13 % erwarten.
- Der resultierende Wert von 13% ist weit über dem empfohlenen Grenzwert von 1 %, ab dem eine Rasse Schaden nimmt, wenn man die Carrier entfernt.

Berechnung der Mutationsfrequenz

- ist bei monogenen Erbgängen noch leicht.
- Bei bekannter Anzahl von Affected kann sie über die Hardy-Weinberg-Regel errechnet werden.

Welche für uns wichtigen Erkrankungen sind polygen?

HD
Epilepsie
Taubheit



45

Je mehr Hunde
Defektgene tragen,
umso schwieriger ist die
Bekämpfung der
Erbkrankheit.



18

- Bei vorhandenem Gentest kann sich über den Carrieranteil errechnet werden.
- CEA: 25 % Carrier = Mutationsfrequenz von knapp 13 % (0,5 Carrier + Affected)
- Bei Erkrankungen, die von mehreren oder vielen Genen verursacht werden, wird das zunehmend schwieriger bis unmöglich. Diese nennt man polygen.

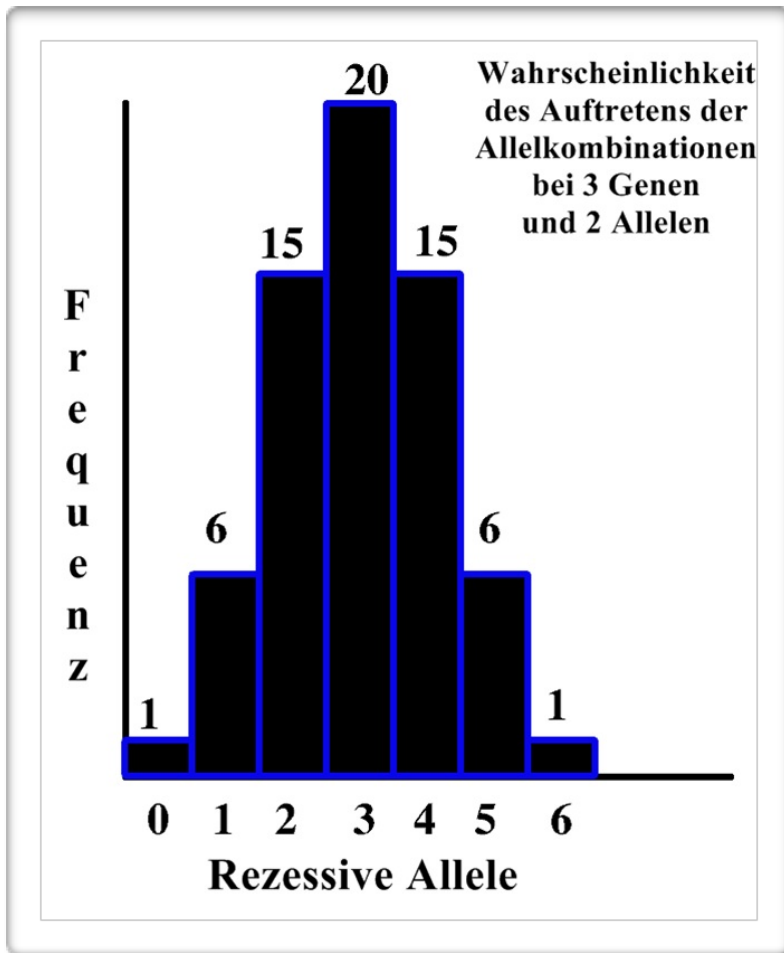
Was gibt es Neues...

... zur Epilepsie?

- 2013 wurden erste Ergebnisse aus der von der American Border Collie Association in Auftrag gegebenen Genomanalyse zur Auffindung von Epilepsiegenen beim Border Collie veröffentlicht.
- Die Studie wurde durchgeführt am Van Andel Research Institute und der Leitung von Dr. Mark Neff, Ph.D (Director Program für Canine Health and Performance, Associate Professor, Center for Cancer Genomics and Quantitative Biology, Head of Laboratory of Caninen Genetics and Genomics)
- Es wurde ein Scan des Genoms von 104 epilepsiekranken Border Collies und 104 gesunden Border Collies vorgenommen. Diese 208 Genome wurden an jeweils 175.000 Lokalisationen auf Unterschiede hin verglichen.
- Dies war die größte genetische Studie zur Erforschung der Epilepsie beim Border Collie, die jemals vorgenommen wurde.
- Es wurden keine Genorte gefunden, an denen sich die Epileptiker und die Gesunden unterschieden hätten.
- Ein Gentest ist aufgrund dieser Ergebnisse nicht zu erwarten.
- Der Unterschied zwischen gesund und krank liegt in vielen kleinen Unterschieden.
- Die Mischung entscheidet, ob ein Hund mit Epilepsieveranlagung geboren wird oder nicht.

Läßt sich eine Auftrittswahrscheinlichkeit berechnen?

- Die Anzahl der verschiedenen Variationsmöglichkeiten, die an Welpen vererbt werden, ist proportional zur Anzahl der verursachenden Gene.
- Sie läßt sich folgendermaßen errechnen: $(2 \text{ hoch die Anzahl der involvierten Einzelgene}) \times 2$ (je einmal von Vater und Mutter)



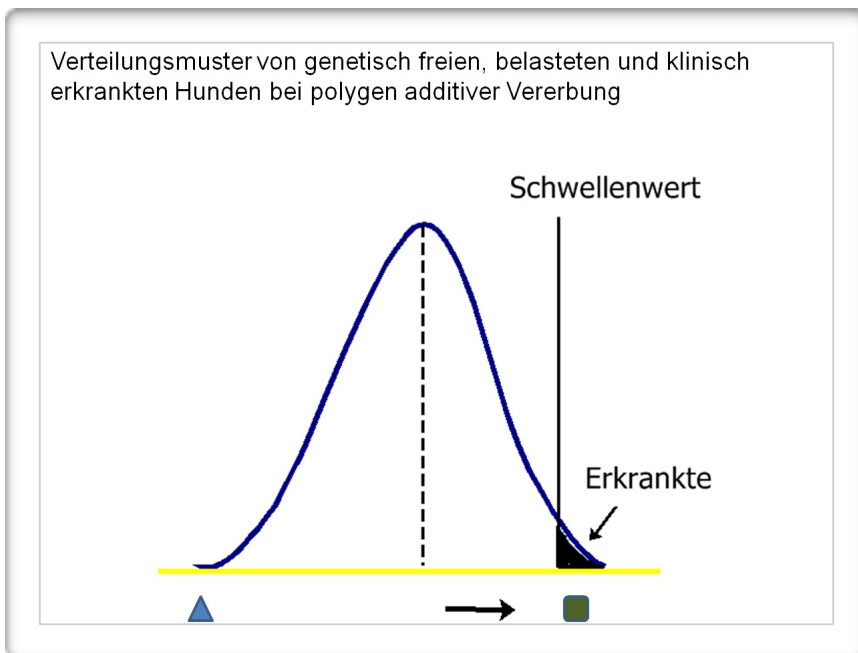
Bei nur 3 Genpaaren ergeben sich 64 theoretische Möglichkeiten. Es werden nur jeweils ein reinerbig Gesunder (ganz links) und ein reinerbig Kranker (ganz rechts) auftreten.

Bei 10 Genen, was nicht hoch gegriffen ist, liegt die Anzahl der theoretisch möglichen Genkombinationen der Nachkommen bei 2048!

$$(2 \text{ hoch } 10 = 1024) \times 2 = 2048$$

Das läßt sich nicht mehr in Stufen abbilden sondern führt zu folgender Kurve.

Dieses Diagramm zeigt die Anzahl der verschiedenen Genkombinationen. Die Höhe bezeichnet die Anzahl. Unter dem rechten Teil der Kurve sind wieder die an den meisten rezessiven Genorten Reinerbigen, also die Kranken, zu finden. Ganz links sind die mit fast ausschließlich dominanten Genen. Dazwischen unter der ganzen Kurve liegen die verschiedensten Mischungen an Mischerbigkeit, die wie man leicht sehen kann, die ganz überwiegende Mehrheit bilden. Es kann keine Voraussage getroffen werden, wo beispielsweise Geschwister eines Erkrankten zu finden wären. Diese können völlig unabhängige Mischerbigkeit aufweisen. Die einzig sichere Methode bei polygenen



Erkrankungen ist die Nachkommensprüfung. Ein Hund, der keine Kranken gezüchtet hat, wird mit hoher Sicherheit auf der linken Seite der Kurve zu finden sein und eine ganz überwiegend gesunde Genmischung besitzen.

- Die Ergebnisse der amerikanischen Studie werden durch unsere Ergebnisse bestätigt.
- Es sind die unterschiedlichsten Linien betroffen.
- Viele häufig eingesetzte Deckrüden haben Epileptiker in der Nachzucht.

Empfehlung der amerikanischen Genetiker:

- Keine Wiederholung von Würfen, in denen Epileptiker gefallen sind.
- Keine Reglementierung für Verwandte ersten Grades



27

Unsere Empfehlungen:

- Keine Carrier x Carrier Paarungen
- differenzierte Risikoeinschätzung
- Aufklärung der Welpenkäufer (am besten im Vertrag gegenzuzeichnen)

28

...zu Taubheit?

Es gibt zwei wesentliche Formen der Taubheit, die für Border Collies eine Rolle spielen. Dies sind die Ertaubung im Alter ab 4 Jahren, die wie eine zu frühe Alterstaubheit abläuft und die sogenannte Sensineurale Taubheit. Von dieser hatten wir in den letzten Jahren auffällig mehr, daher wird sie im folgenden Abschnitt behandelt.

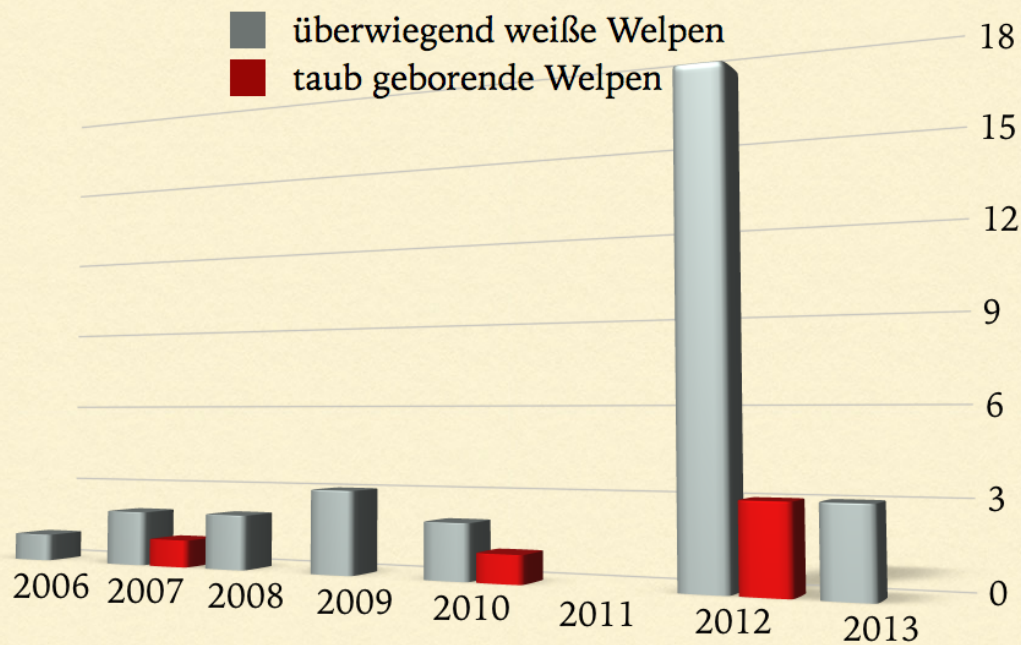


Sensineurale Taubheit:

Diese Form der Taubheit ist angeboren. Sie ist mit Pigmentmangel im Kopfbereich gekoppelt und kommt bei ca. 90 Rassen vor. Die Krankheitsentwicklung ist bei allen Rassen gleich, daher können Ergebnisse aus Studien an anderen Rassen auf Border Collies übertragen werden.

Risikofaktoren sind: überwiegend weiße Fellfarbe am Kopf, blaue Augen und Merlefärbung.

Weißer Farbe und Taubheit



32

Die Ursache für diese Taubheit sind nicht funktionsfähige Strukturen des Innenohres. Zwischen den sensitiven Hörepithelzellen (Cochlea) und dem Stützgewebe befindet sich die Ernährungsschicht (Stratum vasculare). Gibt es zu wenig Ernährungszellen, kann sich das Hörepithel, das zum Umwandeln des Schalles in Nervenimpulse verantwortlich ist, nicht entwickeln. Die Ernährungsschicht besteht aus Melanozyten. Diese sind besser bekannt in ihrer Funktion als Lieferanten von Farbpigment für Haut und Haare.

Die Melanozyten für die Innenohrentwicklung sowie die für die Färbung von Kopf und Augen stammen aus derselben Embryonalanlage.

Eine geringe Anzahl Melanozyten in der Kopfhaut gibt daher einen Hinweis auf eine *möglicherweise* zu niedrige Melanozytenzahl im Innenohr.

Was bedeutet das für den Züchter?

Die Verpaarung von zwei scheckigen Hunden sollte vermieden werden, denn Schecke mal Schecke hat eine hohe Wahrscheinlichkeit, weiße Welpen zu erbringen.

Welpen mit viel Weiß oder von Eltern mit viel Weiß am Kopf haben ein wesentlich größeres Risiko (halb)taub zu sein als dunkle Welpen.

Eine große britische Studie an 2600 Border Collies unterschiedlicher Fellfarbe zur Auftrittswahrscheinlichkeit von Taubheit kam zu folgenden Ergebnissen:

J Vet Intern Med 2006;20:1355–1362
 Prevalence of Unilateral and Bilateral Deafness in Border Collies and Association with Phenotype
 Simon Platt, Julia Freeman, Alberta di Stefani, Lara Wieczorek, and William Henley

Associations with Phenotype

This study demonstrated that deaf Border Collies had higher observed rates of white or merle coat pigmentation and blue iris pigmentation than normal hearing Border Collies. The merle-gene-linked coat pigmentations demonstrated a significantly higher prevalence of deafness across all ages of dog, whereas the association of deafness with iris color was most significant in puppies.

34

J Vet Intern Med 2006;20:1355–1362

Prevalence of Unilateral and Bilateral Deafness in Border Collies and Association with Phenotype

Simon Platt, Julia Freeman, Alberta di Stefani, Lara Wieczorek, and William Henley

Table 3. The percentage of Border Collies from each deafness category split by the phenotypic attributes, coat color, iris color, and white pigmentation, for puppies (≤ 9 weeks), adults (≥ 9 weeks), and all 2,597 tested Border Collies.

Phenotype	No.	Puppies			Adults			Overall				
		% of Total N = 2,303	% of Normal Hearing N = 2,239	% of Deaf N = 64	% of Total N = 294	% of Normal Hearing N = 242	% of Deaf N = 52	% of Total N = 2,597	% of Normal Hearing N = 2,481	% of Deaf N = 116		
Coat color*												
Black	1,704	74.0	74.5	56.3	220	74.8	75.6	71.2	1,924	74.1	74.6	62.9
Red	324	14.1	14.1	14.1	44	15.0	16.1	9.6	368	14.2	14.3	12.1
Blue	119	5.2	5.2	4.7	10	3.4	3.7	1.9	129	5.0	5.0	3.5
Merle	145	6.3	5.8	25.0	18	6.1	4.1	15.4	163	6.3	5.6	20.7
Iris color												
2 Brown	2,158	93.7	94.6	64.1	276	93.9	95.0	88.5	2,434	93.7	94.6	75.0
1 Blue	109	4.7	4.3	20.3	10	3.4	2.9	5.8	119	4.6	4.2	13.8
2 Blue	36	1.6	1.2	15.6	8	2.7	2.1	5.8	44	1.7	1.3	11.2
White pigments												
No	2,261	98.2	98.9	73.4	292	99.3	99.6	98.1	2,553	98.3	99.0	84.5
Yes	42	1.8	1.1	26.6	2	0.7	0.4	1.9	44	1.7	1.0	15.5

* Frequencies for 11 dogs with other dominant coat colors are not shown; dogs with white as the dominant coat color were allocated to the color group of their existing pigmented areas.

...TNS (Trapped Neutrophil Syndrome)

- ist eine noch relativ unbekannte Erkrankung, für die es allerdings einen Gentest gibt.
- Welpen sterben mit wenigen Wochen an Bagatellinfektionen, weil ihre weißen Blutkörperchen im Knochenmark „eingesperrt“ (trapped) sind.
- Es ist eine selbstlimitierende Erkrankung. Betroffene Hunde können sich nicht vermehren.
- Aufgefallen war eine Häufung an Welpenverlusten in der australischen Border Collie Population (im Vergleich zur ISDS sehr eng verwandt).
- Der Gentest wurde in Australien entwickelt und wird über Optigen vermarktet.
- Es gibt relativ hohe Carrierfrequenzen, allerdings sind bis heute nur eine Handvoll Affected bekannt.
- Das läßt an der Genauigkeit des Gentests zweifeln.
- Die Zuverlässigkeit und Zielgenauigkeit von Gentests wird von keiner staatlichen Stelle in Amerika überprüft. Sie liegt in der Eigenverantwortung der Hersteller.
- Mit einer Carrierfrequenz von durchschnittlich 1 Promille gehört diese Erkrankung nicht zu den vorrangigen Problemen in der Rasse.
- Krankheitsbedingte Welpenverluste sollten aber an die Zuchtbuchstelle oder das Zuchtkomitee weitergegeben werden, so dass man etwaige Veränderungen im Vorfeld erkennen kann.

These are the numbers of TNS affected and carriers as published by Shearman and Wilton 2011. The numbers were corrected by the authors to get an unbiased view on the status:

BMC Genomics. 2011; 12: 258.

Published online 2011 May 23. doi: [10.1186/1471-2164-12-258](https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-258)

PMCID: PMC3128065

A canine model of Cohen syndrome: Trapped Neutrophil Syndrome

[Jeremy R Shearman](#)^{1,2} and [Alan N Wilton](#)^{1,3}

[Table S5: TNS Test results showing allele proportions by country after correcting for ascertainment bias](#)

Country	Not TNS	TNS carrier	TNS affected	Total	TNS allele proportion	Carrier Rate
Australia	220	40	0	260	0.077	0.154
Norway	71	9	1	81	0.068	0.111
Japan	69	14	0	83	0.084	0.169
Finland	120	18	0	138	0.065	0.130
Czeck Rep	55	8	0	63	0.063	0.127
Netherland ^{s3}	136	12	0	148	0.041	0.081
Germany	223	33	0	256	0.064	0.129
UK	665	85	0	750	0.057	0.113
US	263	52	0	315	0.083	0.165
Total	1822	271	1	2094	0.065	0.129

¹ Samples collected before TNS research

² Random sample of unrelated dogs

³ Samples tested for TNS excluding any with either parent tested as TNS carriers



Was sollte man sich merken?

- die überwiegende Mehrzahl unserer Hunde sind gesund
- HD und Epilepsie sind polygen und damit in unterschiedlichsten Genkombinationen weit in der ganzen Population verbreitet
- Bekannte Carrier für eine Erbkrankheit sollten mit Sorgfalt weiter züchterisch genutzt werden
- Pigmentmangel am Kopf ist ein Risikofaktor für Taubheit
- Schecke x Schecke Paarungen sollten vermieden werden
- Verlust an Genvielfalt ist langfristig die größte Gefahr

42

Zuchtkomitee der ABCD
Dr. Viola Hebler