



Erbfehler und Erbhygiene beim Rind

Seminar des
Genetischen Ausschusses der ZAR
Salzburg, 2003

ZuchtData
EDV-DIENSTLEISTUNGEN GMBH

A-1200 Wien, Universumstraße 33/8
Tel. 01 334 17 21-0, Fax 01 334 17 13
e-mail: info@zuchtdata.at, homepage: www.zuchtdata.at

**Zentrale Arbeitsgemeinschaft
österreichischer Rinderzüchter**

A-1200 Wien, Universumstraße 33/8
Tel. 01 334 17 21-0, Fax 01 334 17 13
e-mail: info@zar.at, homepage: www.zar.at

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Autoren	2
<i>Dr. Roswitha Baumung:</i> Genetische Grundlagen der Erbfehlerproblematik	3
<i>Dr. Simone Müller:</i> Bekannte Erbfehler bei in Österreich gehaltenen Rinderrassen	9
<i>DI Hermann Schwarzenbacher und Marlies Dolezal:</i> Entwicklung und Anwendung von molekulargenetischen Tests zur Erkennung von Erbfehlern	12
<i>Dr. Lucas Casanova:</i> Erbfehler und Erbhygiene am Beispiel des Braunviehs	22
<i>Dr. Christa Egger-Danner und Dr. Alfons Willam:</i> Berücksichtigung von Erbfehlern in Zuchtprogrammen	28

Verzeichnis der Autoren

- Dr. Roswitha Baumung*** Universität für Bodenkultur
Marlies Dolezal Institut für Nutztierwissenschaften
DI Hermann Schwarzenbacher Gregor Mendel-Straße 33
Dr. Alfons Willam 1180 Wien
e-mail: baumung@boku.ac.at (Baumung)
e-mail: hermann@edv1.boku.ac.at (Schwarzenbacher)
homepage: www.boku.ac.at/nuwi/
- Dr. Lucas Casanova*** Schweizer Braunviehzuchtverband
Chamer Straße 56
CH-6300 Zug
e-mail: lucas.casanova@braunvieh.ch
homepage: www.braunvieh.ch
- Dr. Christa Egger-Danner*** ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Universumstraße 33/8
1200 Wien
e-mail: egger-danner@zuchtdata.at
homepage: www.zuchtdata.at
- Dr. Simone Müller*** Veterinärmedizinische Universität Wien
Institut für Tierzucht und Genetik
Veterinärplatz 1
1210 Wien
e-mail: simone.mueller@vu-wien.ac.at
homepage: www.vu-wien.ac.at

Genetische Grundlagen der Erbfehlerproblematik

Roswitha Baumung

1. Einleitung

Krankheiten und Missbildungen bei landwirtschaftlichen Nutztieren sind mit wirtschaftlichen Verlusten für den Landwirt und Schmerzen und Leiden der betroffenen Tiere verbunden. Die Ursachen für Erkrankungen und Missbildungen können ausschließlich oder großteils Umweltfaktoren sein oder aber rein genetische Faktoren. Im letzten Fall spricht man von Erbfehlern oder Erbkrankheiten. Im Folgenden wird speziell auf die genetischen Grundlagen von Erbfehlern beim Rind eingegangen.

2. Grundbegriffe

Im wesentlichen befindet sich das Erbgut eines Lebewesens im Zellkern. Es besteht aus der sogenannten Desoxyribonukleinsäure (DNA). Die DNA liegt bei Säugetieren nicht in Form eines Stücks vor sondern etwa beim Rind in Form von 60 Chromosomen in jeder Körperzelle. Jeweils zwei Chromosomen bilden ein Chromosomenpaar. Für jedes Chromosomenpaar gilt, dass ein Chromosom vom Vater und eines von der Mutter stammt. Eines der Chromosomenpaare im gesamten Erbgut ist ausschlaggebend für das Geschlecht des Tieres. Bei den beiden Geschlechtschromosomen unterscheiden wir zwischen X und Y Chromosom. Weibliche Säugetiere besitzen zwei X, männliche jeweils ein X und ein Y-Chromosom. Die Chromosomen, die nicht für das Geschlecht verantwortlich sind, bezeichnet man als Autosomen. Bestimmte Abschnitte auf allen Chromosomen enthalten den Code für spezielle Proteine und Enzyme. So ein Abschnitt wird als Gen bezeichnet. Der Ort an dem sich ein Gen befindet wird auch Locus genannt. Jeder Locus auf einem väterlichen Chromosom hat also ein entsprechendes Gegenstück am dazugehörigen mütterlichen Chromosom. An den einander entsprechenden Loci gibt es folglich jeweils ein Gen vom Vater und eines von der Mutter. Unterschiedliche Genvarianten werden als Allele bezeichnet. Die beiden einander entsprechenden Allele bilden den Genotyp für einen bestimmten Locus.

3. Entstehung von Erbfehlern

Bei der Bildung der Keimzellen (Spermium oder Eizelle) werden die Chromosomenpaare zufällig in Hälften geteilt, sodass beim Rind jede Keimzelle nur mehr 30 Chromosomen beinhaltet. Wird eine Eizelle von einem Spermium befruchtet, bildet sich die Zygote, die dann wieder den kompletten Satz von 60 Chromosomen enthält. In seltenen Fällen treten „Fehler“ bei der Aufteilung der Chromosomen auf die Keimzellen auf. So kann es passieren, dass z.B. in eine Eizelle anstatt der 30 nur 29 oder 31 Chromosomen gelangen. Bei der Befruchtung mit einem normalen Spermium entsteht eine Zygote, in der nicht mehr der korrekte Chromosomensatz und damit genau zwei Allele pro Locus enthalten sind. Aus der Zygote entwickelt sich dann kein lebensfähiger Embryo oder aber ein Nachkomme mit sehr schweren Schäden. Derartige Erbfehler sind beim Menschen bekannt, wie etwa bei der Trisomie 21 („Mongolismus“).

Der Grossteil von Erbfehlern beim Rind geht aber auf andere Ursachen zurück. Wie unter Punkt zwei angesprochen, enthält die DNA den Code für diverse Enzyme. Eine Änderung dieses Codes wird als Mutation bezeichnet. Solche Mutationen treten spontan oder unter Umweltweinflüssen (Einwirkung mutagener Substanzen, wie etwa Strahlung, Chemikalien oder auch Viren) auf.

Zumeist haben solche Mutationen keine großen Auswirkungen. In seltenen Fällen führt eine Mutation im Keimgewebe aber auch zum Entstehen eines neuen Allels. Dies ist einerseits der Motor der Evolution andererseits auch die Hauptursache für das Entstehen von Erbfehlern, wenn eben ein krankmachendes Allel entsteht. Wie sich so ein „Erbfehlerallel“ auf die Nachkommen bzw. eine ganze Population auswirkt hängt von seinem Zusammenspiel mit dem zweiten Allel am selben Locus bzw. Allelen an anderen Loci ab.

4. Der Erbgang und die Allelwirkung

Tritt bei einem Tier eine schwere Missbildung oder Krankheit auf, wird oft danach gefragt, ob dies genetische Ursachen hat, also vererbt wurde. Ein Hinweis, dass genetische Ursachen vorliegen, ist das gehäufte Auftreten in bestimmten Familien bzw. Gruppen von verwandten Individuen. Wie eine bestimmter Erbfehler tatsächlich vererbt wird ist auch heute noch oft ungeklärt. Zur Beantwortung dieser Frage ist es notwendig, die von Gregor Mendel entdeckten Regeln der Vererbung zu verstehen. Hier werden nur sehr einfache Erbgänge betrachtet, d.h. Erbkrankheiten an deren Entstehen nur die Allele von einem einzigen Locus beteiligt sind. Folgt die Vererbung des Erbfehlers einem komplizierteren Muster müssen teilweise aufwendige Analysen, sogenannte Segregationsanalysen, durchgeführt werden.

Vererbt werden Allele, die dann gemeinsam beim Nachkommen zu einem bestimmten Genotyp führen. In den Abbildungen 1a bis 1c werden Erbgänge dargestellt. Der erste Fall zeigt Elterntiere die an einem bestimmten Genort jeweils Allele vom gleichen Typ (G) tragen. Sie sind also homozygot oder reinerbig. Alle ihre Nachkommen erhalten wieder zwei G-Allele. In der Abbildung 1b besitzt der Stier ein Allel vom Typ k und eines von Typ G, die Kuh zwei vom Typ G. Somit kann die Kuh an alle Nachkommen nur G-Allele vererben. Der Stier wird aber im Schnitt an die eine Hälfte seiner Nachkommen k und an die andere G vererben. Somit können wir erwarten, dass 50% der Nachkommen homozygot (GG) und 50% mischerbig, also heterozygot (Gk), wie ihr Vater sind. Abbildung 1c verdeutlicht, was bei wir bei den Nachkommen von zwei heterozygoten Elternteilen erwarten können. Im Durchschnitt wird $\frac{1}{4}$ reinerbig mit dem Genotyp kk, die Hälfte mischerbig Gk und ein weiteres $\frac{1}{4}$ reinerbig GG.

Was hat das nun mit Erbfehlern zu tun? Nehmen wir an, dass Allel k (k=krank) ist eine Mutation vom ursprünglichen Allel G (G=gesund). Das Allel k enthält den Code für einen Erbfehler. Wann der Erbfehler sichtbar wird hängt von der Wirkungsweise des Allels k ab. Unterdrückt es in seiner Auswirkung das Allel G, so ist es dominant und nicht nur kk sondern auch Gk – Tiere leiden an dem Erbfehler. Der Erbfehler ist somit bereits bei heterozygoten Tieren sichtbar und diese können von der Zucht ausgeschlossen werden. Bei einem Großteil der Erbfehler beim Rind ist jedoch das Erbfehlerallel k rezessiv, das heißt nur homozygote kk Tiere sind tatsächlich erkrankt oder missgebildet. Tiere mit dem Genotyp Gk sind also gesund. Sie können aber das k-Allel an ihre Nachkommen weitervererben. Man spricht dann von Erbfehlerträgern oder Anlagetägern. Wie sich das auf die Nachkommen auswirkt hängt vom Genotyp des Paarungspartners ab. Bei einer Paarung, wie in Abbildung 1b werden die Hälfte der Nachkommen Erbfehlerträger, die das unerwünschte Allel ihrerseits in der Population weitergeben. Die Abbildung 1c zeigt eine Situation, in der neben Erbfehlerträgern (Gk) auch tatsächlich kranke Nachkommen (kk) zu erwarten sind.

5. Einteilung der Erbfehler

Im vorigen Abschnitt wurde gezeigt, dass Erbfehler nach dem zugrundeliegenden Erbgang eingeteilt werden können. Zusätzlich muss auch unterschieden werden, wo im Erbgut das Erbfehlerallel lokalisiert ist. Die soeben beschriebenen Erbgänge werden auch als autosomal-

rezessiv und autosomal-dominant bezeichnet, da das Erbfehlerallel auf einem Autosom liegt. Der Vollständigkeit halber sei hier noch erwähnt, dass es Erbkrankheiten gibt, die auf den Geschlechtschromosomen lokalisiert sind, wobei hier bei der Vererbung das Geschlecht der Elterntiere bzw. ihrer Nachkommen eine Rolle spielt (z.B. Bluterkrankheit beim Menschen).

Wenn wir Erbfehlern einteilen, muss auch die Wirkung auf das betroffene Tier Berücksichtigung finden. Wenn z.B. bei einem autosomal-rezessiven Erbgang ein kk-Tier nicht lebensfähig ist (genaugenommen vor dem Erreichen der Geschlechtsreife stirbt), bezeichnet man die Erbfehlerallele als Letalgenen. Sterben zwar mehr als die Hälfte, aber nicht alle dieser kk-Tiere, spricht man von Semiletalgenen, sterben weniger als 50 Prozent, von Subvitalgenen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass die Ausprägung von erblichen Missbildungen und Krankheiten häufig durch Umweltfaktoren mitbeeinflusst wird. Wenn Tiere von ihrem Genotyp her erkennbar an einem Erbfehler leiden müssten, dies aber mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit dennoch nicht tun, nennt man das unvollständige Penetranz.

6. Die Verbreitung von Erbfehlern in einer Population

Aufgrund der beschriebenen Erbgänge wird klar, dass rezessive Erbfehlerallele unerkannt in einer Population über Generationen weitergegeben werden können. Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang sind im Schnitt genauso viel männliche wie weibliche Tiere letztendlich von der Krankheit oder Missbildung betroffen. Über den massiven Einsatz der künstlichen Besamung kann ein einziger Stier mit hervorragenden Leistungsallelen, der aber ein Erbfehlerträger ist, seinen Erbfehler in einen großen Teil der Population verbreiten. Ein Erbfehlerträger kann erst dann als solcher erkannt werden, wenn er an einen weiteren Anlagenträger angepaart wird und aus so einer Paarung ein krankes Kalb entsteht. Die Wahrscheinlichkeit dafür beträgt $\frac{1}{4}$. Warum also kann ein Erbfehlerträger oft unerkannt lange Zeit im Zuchteinsatz bleiben? Um diese Frage beantworten zu können, muss berücksichtigt werden, wie häufig das krankmachende Allel k überhaupt in der gesamten Population vorkommt. Diese Häufigkeit wird als Allelfrequenz bezeichnet. Ist die Allelfrequenz in einer Population sehr gering, ist automatisch auch der Anteil an Anlagenträgern gering und somit die Wahrscheinlichkeit, dass ein männlicher Anlagenträger an einen weiblichen angepaart wird. Aber nur bei so einer Paarung besteht die Möglichkeit, dass ein Kalb fällt, das eine Erbkrankheit oder Missbildung tatsächlich zeigt (Abbildung 1c). Geschieht das, wissen wir mit Sicherheit, dass sowohl Vater als auch Mutter Anlageträger sind. In Tabelle 1 wird gezeigt, wie wahrscheinlich es ist, dass ein Anlagenträger für ein Letalgen nur gesunde Kälber zeugt, wenn er rein zufällig an eine Kuhpopulation angepaart wird, in der das Erbfehlerallel mit einer Frequenz von 10%, 1% oder nur 0,1% bereits vorkommt, d.h. dass etwa jede 5te, jede 50ste bzw. nur jede 500ste Kuh ein Erbfehlerallel trägt. Zu beachten ist hier, dass unter den gesunden Kälbern natürlich wieder Anlageträger sind. Die Tabelle macht deutlich, dass in einer Population in der die Allelfrequenz für einen Erbfehler gering ist, ein Stier sehr viele gesunde Nachkommen zeugen kann, bevor er als Anlagenträger enttarnt wird. Damit verbreitet er aber auch den Erbfehler in der Population.

Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit, dass ein männlicher Anlagenträger Gk nur gesunde Kälber (Gk oder GG) zeugt, wenn er an zufällig ausgewählte weibliche Tiere angepaart wird.

Anzahl gesunder Kälber	Häufigkeit des Erbfehlerallels in der Population		
	10%	1%	0,1%
10	0,628	0,952	0,995
50	0,098	0,780	0,975
100	0,010	0,609	0,951
500	0,000	0,084	0,779
1000	0,000	0,007	0,607

7. Diagnose von Erbfehlern

Wir haben gesehen, dass Anlagenträger bei einem rezessiven Erbgang oft lange unerkant bleiben. Eine Möglichkeit sie rascher zu diagnostizieren wäre die Anpaarung an Kühe, von denen bereits bekannt ist, dass sie Anlagenträger sind, da sie schon einmal ein krankes Kalb geboren haben. Damit würde die Wahrscheinlichkeit, dass ein Stier mit einem Erbfehler eine große Zahl gesunder Nachkommen zeugt deutlich reduziert. Die Wahrscheinlichkeit, dass so ein Stier 10 gesunde Nachkommen zeugt liegt dann nur mehr bei 0,056. Der Vergleich mit Tabelle 1 zeigt, dass bei einer zufälligen Anpaarung an eine Population mit einer Allelfrequenz für diesen Erbfehler von 1% die Wahrscheinlichkeit für 10 gesunde Kälber mit 0,952 hingegen extrem hoch ist. Dies entspricht in etwa der Wahrscheinlichkeit für 100 gesunde Kälber bei einer Erbfehlerallelfrequenz von nur 0,1%!

Wenn es sich bei einem Erbfehler nicht um ein Letalgen handelt, wäre es sinnvoll Testanpaarungen an homozygot rezessive, also „kranke“ Kühe (kk) vorzunehmen. Ist der getestete Stier Anlageträger, müssten die Hälfte seiner Nachkommen aus so einer Testanpaarung, ebenfalls am Erbfehler leiden. Die Wahrscheinlichkeit, dass bei Anpaarung an 10 kk Kühe rein zufällig nur gesunde Kälber fallen, liegt dann bereits sehr nahe an Null (0,001). Anpaarung an kk oder Gk Kühe wären also am effizientesten. Im Fall von Letalgen besteht nur die zweitgenannte Möglichkeit (Anpaarung an Gk). Gerade in Rinderpopulationen ist es aber oft schwierig weibliche Anlagenträger zu finden, da solche Tiere nicht gerade angepriesen werden. Über Embryotransfer wäre es jedoch möglich die notwendige Anzahl von Testnachkommen auch aus wenigen weiblichen Anlagenträgern zu erzeugen.

Es wird deutlich, dass Testanpaarungen zur Auffindung von Erbfehlerträgern sehr aufwendig sind. Deshalb sollten alle Verwandteninformationen eines Stieres berücksichtigt werden, um zu überprüfen, ob überhaupt ein berechtigter Verdacht besteht, dass er einen bestimmten Erbfehler trägt. Für eine Reihe von Erbfehlern stehen heute aber auch schon molekulargenetische Tests zur Verfügung, die es ermöglichen, einen Anlageträger bevor noch ein krankes Kalb geboren wird zu identifizieren. Diese Tests können die herkömmlichen Testanpaarungen einsparen.

8. Inzucht und Erbfehler

Eine oft gestellte Frage bezieht sich auf den Zusammenhang von Inzucht und Erbfehlern. Prinzipiell erhöht Inzucht nicht die Allelfrequenz von Erbfehlerallelen. Dennoch kann man bei Verwandtenpaarungen mit einem größeren Anteil an erblich kranken oder missgebildeten Tieren rechnen. Ursache hierfür ist, dass durch Inzucht die Wahrscheinlichkeit für Homozygotie an allen Genorten erhöht wird. Damit steigt natürlich auch der Anteil an homozygot rezessiven Loci. Sind die homozygot vorliegenden Allele Erbfehlerallele, können wir folglich häufiger kranke Tiere sehen. Inzestpaarungen (Vater-Tochter) sind somit theoretisch ebenfalls eine Möglichkeit einen Stier auf alle möglichen Erbfehler zu testen. Die eigentliche Problematik der Inzucht besteht aber darin, dass viele der rezessiven Allele in homozygoter Form zwar nicht letal aber leistungs- oder fitnessmindernd wirken. Diese durch Inzucht verursachte Leistungsminderung wird als Inzuchtdepression bezeichnet. Inzuchtdepression und das häufigere Sichtbarwerden rezessiver Erbkrankheiten gehen also auf die gleiche Ursache, vermehrt homozygote Loci, zurück.

9. Die Erbfehlerproblematik

Was ist nun die Erbfehlerproblematik? Klarerweise verursachen Erbfehler neben einem gewissen wirtschaftlichen Schaden auch Tierleid. Beides sollte in einer verantwortungsvollen Tierzucht vermieden werden. Beim Auftreten von Missbildungen und Erkrankungen, muss zunächst einmal

festgestellt werden, inwieweit genetische Ursachen zugrunde liegen. Der Erbgang kann deutlich komplizierter sein als die hier beschriebenen. Er lässt sich dann nur über komplexe Segregationsanalysen aufklären. Dazu müssen natürlich entsprechende Aufzeichnungen über das Auftreten von Missbildungen und Krankheiten, sowie genau Abstammungsdaten vorliegen. Fehlen derartige Aufzeichnungen, ist die Aufklärung des Erbganges bzw. die Beantwortung, ob es sich überhaupt um einen Erbfehler handelt, nicht möglich.

Ein weiteres Problem ist sicherlich, dass Erbfehler oft gar nicht als solche erkannt werden, weil das Krankheitsbild nicht eindeutig ist oder ein frühzeitiges Absterben des Embryos zur Folge haben. Letzteres wird dann möglicherweise nur als geringe Fruchtbarkeit gewertet.

Die Verbreitung von rezessiven Erbfehlern in einer Population ist vor allem durch den Einsatz der künstlichen Besamung zu einem nicht zu vernachlässigenden Problem in der Rinderzucht geworden. Der Anpaarungstest ist jedoch ein aufwendiges Verfahren. Wenn nur an zufällig ausgewählte Kühe angepaart wird, kann es lange dauern bis das erste kranke Kalb fällt und somit der Erbfehlerträger enttarnt ist. Hier bieten molekulargenetische Tests eine echte Chance (Siehe dazu: Entwicklung von molekulargenetischen Tests zur Erkennung von Erbfehlern).

Doch auch bei diesen Methoden ist zu beachten, dass wir nur nach Erbfehlern suchen können, von denen wir bereits wissen. Über Mutationen können immer wieder neue, meist rezessive, Erbfehler entstehen, die uns oft erst Generationen später auffallen, wenn erstmals Anlagenträger miteinander gepaart werden.

10. Schlussfolgerung

Selbst wenn der wirtschaftliche Schaden durch das Auftreten von Erbfehlern nur gering ist, führen diese immer zu Tierleid. Eine Aufgabe der modernen Tierzucht sollte es folglich sein, Anlagenträger frühzeitig zu erkennen und nach Möglichkeit von der weiteren Zuchtverwendung auszuschließen. Molekulargenetische Tests bieten hier eine vielversprechende Möglichkeit.

Abbildung 1a

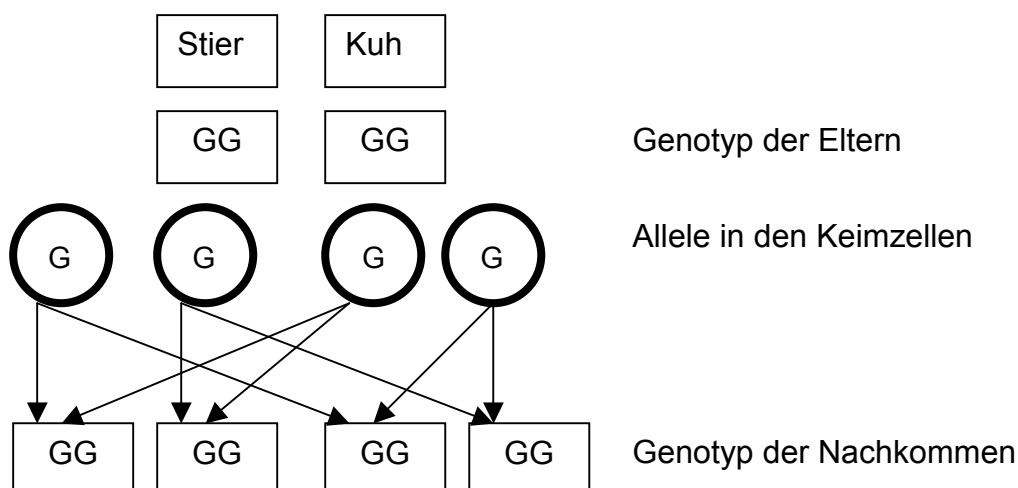


Abbildung 1b

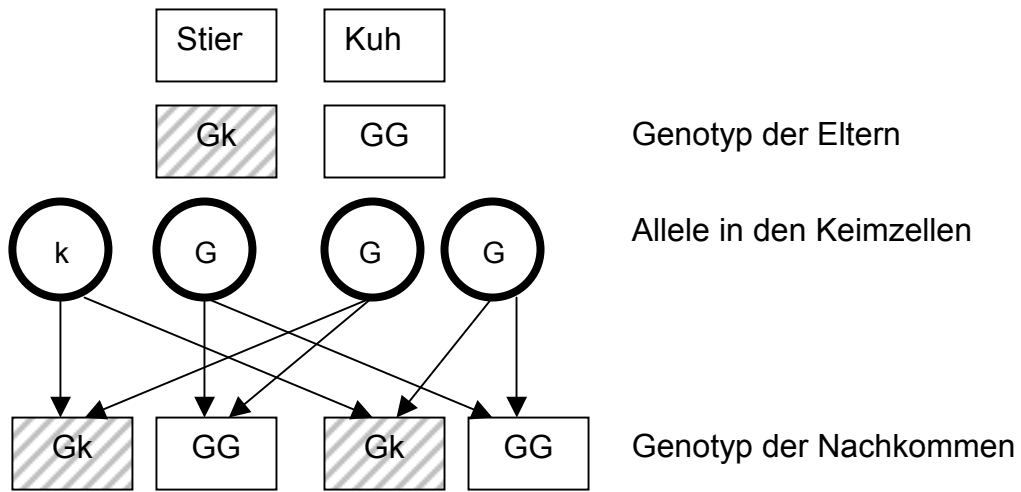
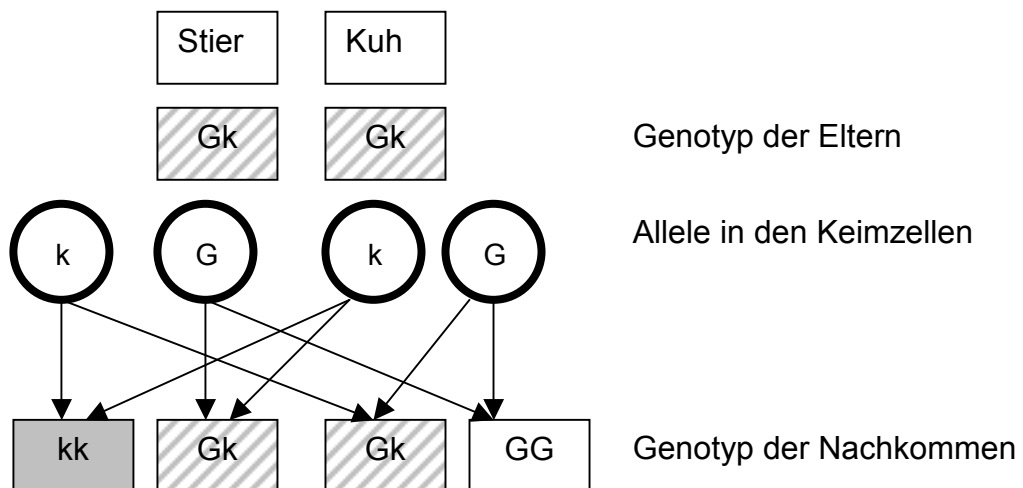


Abbildung 1c



Bekannte Erbfehler bei in Österreich gehaltenen Rinderrassen

Simone Müller

In der Tierzucht versteht man unter Erbfehlern erblich bedingte Mängel oder Abweichungen von der züchterischen Norm. Das Lebensalter, in dem sich der erbliche Defekt manifestiert, ist unterschiedlich. Wie alle genetischen Polymorphismen werden sie durch Genmutationen verursacht (siehe unten).

Chromosomenmutationen (strukturelle Veränderungen an den Chromosomen) und Aneuploidien (numerische Chromosomenveränderungen) sind Rinderzüchtern bereits seit vielen Jahrzehnten als Ursache erblicher Defekte bekannt. **Chromosomenmutationen** treten meist in Form von Translokationen auf, wobei die Robertson'sche Translokation den häufigsten Aberrationstyp beim Rind und beim kleinen Wiederkäuer repräsentiert. Bei der Robertson'schen Translokation fusionieren die Zentromere zweier telozentrischer Chromosomen und bilden so ein meta- oder submetazentrisches Chromosom. Die betroffenen Tiere sind zunächst phänotypisch normal, werden beim Zuchteinsatz aber durch erniedrigte Non-Return-Rate (NRR) auffällig. Durch Fehlauflösung der Chromosomen („non-disjunction“) in der Meiose entstehen anteilig aneuploide Gameten, die meist zum Abortus führen. 42 verschiedene Robertson'sche Translokationen sind beim Rind beschrieben, die bekannteste und häufigste ist $t(1;29)$, die auch in österreichischen Rindern verschiedener Rassen gefunden wurde. Bei reziproken Translokationen kommt es zum interchromosomalen Austausch von Chromosomenarm-Bruchstücken. In Österreich wurden reziproke Translokationen beim Fleckvieh, 60, XY, $rt(10;11)$, begleitet von einer 60-90 Tage NRR von 30% und beim Tiroler Grauvieh, 60, XY, $rt(15;18)$, begleitet von einer 60-90 Tage NRR von 25%, gefunden. In einem Freemartin-Kalb (2%XY) der Rasse Fleckvieh wurde eine $rt(1;X)$ der XX-Zellen beschrieben.

Numerische Chromosomenveränderungen (**Aneuploidien**) führen meist zum Abortus, wobei Monosomien eher frühembryonalen Fruchttod verursachen, Trisomien den Abort oft missgebildeter Feten zur Folge haben. Allerdings gibt es auch lebensfähige Rinder mit nachgewiesener Trisomie. In Österreich z.B. wurde Trisomie 22 bei einem Fleckviehkalb festgestellt, das später fruchtbar war und zwei zytogenetisch gesunde Kälber brachte.

Genmutationen sind die Grundlage der genetischen Vielfalt und sind daher auch die Ursache der meisten genetischen Defekte. Die kausalen Mutationen sind zwar für die meisten Erbfehler noch nicht bekannt, für viele Defekte wurden aber bereits über Segregationsanalysen Hauptgene postuliert, für manche dieser Hauptgene sind Kopplungsmarker bekannt. In der Datenbank OMIA, Online Mendelian Inheritance in Animals (<http://morgan.angis.su.oz.au/Databases/BIRX/omia/>) ist der aktuelle genomanalytische Wissensstand über die genetischen Merkmale und Defekte ersichtlich. Für das Rind sind insgesamt 357 Merkmale angeführt, 56 davon als „Single-Locus-traits“, von 26 Merkmalen wurde die kausale Mutation bereits auf DNA-Ebene identifiziert.

Erbfehler, deren ursächliche Mutationen (Basensubstitutionen, -insertionen, -deletionen) im kodierenden Bereich des verantwortlichen Gens liegen, folgen einem rezessiven Erbgang. Dazu zählen die wirtschaftlich und erbhgienisch wichtigen Defekte BLAD, CVM, SMA, Weaver, DUMPS, Citrullinämie, muskuläre Hypertrophie u.a.

BLAD (Bovine Leucocyte Adhesion Deficiency) beim Holstein Frisian Rind

Die weißen Blutzellen der betroffenen Tiere haben die Fähigkeit verloren, auf Endotheloberflächen zu haften und die Blutgefäße in Richtung Infektionsort zu verlassen. Die Kälber sterben meist in den ersten Lebenswochen an Banalinfektionen. Die kausale Mutation ist bekannt, es gibt einen direkten Gentest. (im eigenen Labor ein heterozygoter BLAD-Befund seit 1999, nur 3-5 Untersuchungen/Jahr).

CVM (Complex Vertebral Malformation) beim Holstein Frisian Rind

Schwere Entwicklungsstörung der Wirbelsäule. Die Kälber werden abortiert, zu früh oder tot geboren. Missbildungen an den Wirbelkörpern, verkürzte Wirbelsäule, versteifte, nach innen verdrehte Gelenke an allen vier Gliedmaßen. Die kausale Mutation ist bekannt, es gibt einen direkten Gentest, der lizenzpflichtig ist (Patenthalter: Danish Institute of Agricultural Sciences, Department of Animal Breeding and Genetics, DK-8830 Tjele, Denmark. Lizenzlabors: Dr. Van Haeringen Laboratorium B.V., PO Box 408, Wageningen, AK, 6700, Niederlande oder Prof. Bertram Brenig, Tierärztliches Institut der Universität Göttingen, Groner Landstraße 2, Göttingen, Deutschland).

SMA (Spinal Muscular Atrophy) beim Brown Swiss Rind

Kälber erkranken in den ersten 6 Lebenswochen. Neurogene Atrophie der und Schwäche der Skelettmuskulatur, besonders der Extremitäten. Degeneration und Schwund der Motoneuronen im Rückenmark. Meist therapieresistente Bronchopneumonie. Tod innerhalb weniger Wochen. Die kausale Mutation ist nicht bekannt, es gibt keinen direkten Gentest. In Österreich ist ein Fall von SMA beschrieben (1999).

Weaver (Progressive Degenerative Myeloencephalopathy) beim Brown Swiss Rind

Erste Krankheitsanzeichen mit 5-8 Monaten. Schwäche in den Hinterbeinen, schwankender, ungleichmäßiger Gang. Stärker werdende Koordinationsstörungen führen zum Festliegen und Tod durch Pansenlähmung mit 1-1,5 Jahren. Die kausale Mutation ist nicht bekannt, es gibt einen indirekten Gentest.

DUMPS (Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase) beim Holstein Frisian Rind

Uridin-Monophosphat, das eine essentielle Komponente der Pyrimidin-Nukleotide darstellt, kann nicht ausreichend synthetisiert werden. Die schwerwiegende Konsequenz ist embryonaler Fröhntod. Die kausale Mutation ist bekannt, es gibt einen direkten Gentest.

Citrullinämie beim Holstein Frisian Rind

Aufgrund eines Enzymdefektes ist der Harnstoff-Zyklus gestört. Die Tiere sterben an Ammoniak-Intoxikation. Kälber sind bei der Geburt normal, dann Depression, Zungenschwellung, zielloses Wandern, der Tod erfolgt innerhalb von 3-5 Tagen. Die kausale Mutation ist bekannt, es gibt einen direkten Gentest.

Doppellender (Muscular Hypertrophy) bei Fleischerassen

Muskelmasse um 20% erhöht. Höhere Schlachtausbeute, höherer Anteil wertvoller Fleischteile. „Rassemerkmal“ bei BBCB und Piemontese. Die Schweregeburtenrate ist erhöht. Verschiedene Mutationen im Myostatin-Gen bei verschiedenen Rassen. Wenn die kausale Mutation für die jeweilige Rasse bekannt ist, ist ein direkter Gentest möglich.

Zahlreiche andere erbliche Defekte treten in Österreich gelegentlich und ohne bestimmte Rassenhäufung auf. Dazu zählen verschiedene Formen von Zwergwuchs, Haarlosigkeit, Unterkieferverkürzung, Lippen- und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Kryptorchismus,

Polydactylie u.a. Manche Defekte waren Anlass für zytogenetische Untersuchungen und es konnten dabei chromosomale Abberationen festgestellt werden. Natürlich sind nicht alle genetischen Defekte monogen bedingt, Genwechselwirkungen und Umwelt beeinflussen Ausmaß und Zeitpunkt der Merkmalsausprägungen bei multifaktoriellen Defekten.

Wenn kein direkter Gentest zur sicheren Diagnose zur Verfügung steht, sind bei der Betrachtung genetischer Defekte differentialdiagnostisch immer Krankheitsbilder zu bedenken, die phänotypisch bekannten Erbfehlern gleichen, in Familienmaterial gehäuft vorkommen, aber ausschließlich umweltbedingt sind. Sie haben eine Heritabilität von 0 und werden Phänokopien genannt.

Entwicklung und Anwendung von molekulargenetischen Tests zur Erkennung von Erbfehlern

Hermann Schwarzenbacher und Marlies Dolezal

1. Einleitung

Das Auftreten von Erbfehlern ist in der Natur durchaus nichts Ungewöhnliches. Beim Menschen beispielsweise, sind über 2.600 Erbfehler bekannt, wobei die meisten einem dominanten Erbgang folgen (McKusick 1990). Auch beim Rind ist die beachtliche Anzahl von 242 Erbfehlern beschrieben, die tatsächliche Anzahl dürfte noch um einiges höher liegen (Houston 1993). Oft genügt schon der Austausch eines einzelnen der rund drei Milliarden Basenpaare, um einen Erbfehler auszulösen. Neben unterschiedlichen Genwirkungen (dominant, rezessiv, geschlechts-begrenzt), können sich Erbfehler auch in ihren biochemischen Ursachen (Veränderung von Struktureiweißen, Enzymen, katalytischen Enzymen) sowie in ihren Folgen (letal, vitalitätsmindernd, mit oder ohne Umweltbeeinflussung) unterscheiden.

Im Gegensatz zum Menschen folgen beim Rind über 85% der Erbfehler dem rezessiven Erbgang, das heißt, es kommt nur bei zweifachem Vorliegen des Krankheitsallels zur Ausprägung der Krankheit (Houston 1993). Bei einem solchen Tier spricht man von einem sogenannten *Merkmalsträger*. Erbfehler, bei denen Merkmalsträger vor dem Erreichen der Geschlechtsreife sterben, werden als *Letalfaktoren* bezeichnet. Heterozygote Tiere hingegen zeigen keine Anzeichen der Erkrankung, übertragen jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% das krankheitsverursachende Allel an ihre Nachkommen (sogenannte *Anlagenträger*). Die folgenden Ausführungen beziehen sich, aufgrund ihrer Bedeutung in der Rinderzucht, ausschließlich auf die durch ein einzelnes Gen (=monogen) bedingten, *rezessiven Letalfaktoren*. Derartige Gendefekte unterliegen einem natürlichen Selektionsdruck, da betroffene Tiere noch vor dem Erreichen der Geschlechtsreife sterben und ihre Gene somit aus dem Genpool der Population ausscheiden. Warum sind dann so viele Erbfehler in unseren Rinderpopulationen vorzufinden? Der Grund liegt zum einen darin, dass durch Mutationen laufend neue Erbfehler entstehen. Weiters ist die natürliche Selektion, vor allem bei geringer Allelfrequenz des Erbfehlers, ein eher „zahnloser Tiger“. Der Anteil an Anlagenträgern im Vergleich zu den Merkmalsträgern ist umso größer, je seltener das Letalgen in der Population vorkommt. Daher ist die Effektivität der natürlichen Selektion, welche ausschließlich gegen die Merkmalsträger gerichtet ist, auch stark von der Allelfrequenz des Letalgens abhängig. Bei niedrigen Allelfrequenzen ist die natürliche Selektion nahezu wirkungslos, wobei deren Effektivität mit steigender Allelfrequenz zunimmt. Unter den Bedingungen in Wildpopulationen ist dies ein geringes Problem, da relativ viele Tiere ihre Gene weitergeben, und sich dadurch Allelfrequenzen nur langsam ändern. Der natürlichen Selektionsdruck reicht daher aus, um die Frequenz der Letalfaktoren klein zu halten.

Zum Problem wurden Erbfehler erst durch die künstliche Besamung, bei der Anlageträger durch intensiven Besamungseinsatz sowohl selbst, als auch über ihre Söhne, einen sehr hohen Anteil am Genpool der Population erreichen können. So kann es zu einem starken und schnellen Anstieg der Allelfrequenz eines Letalgens in der Population kommen.

2. Methoden zur Kontrolle von Erbfehlern

Die Methoden zur Erkennung von Anlageträgern in der Tierzucht haben sich mit der Entwicklung der Gentechnik deutlich gewandelt. Während früher die Durchführung von Testanpaarungen die einzige Möglichkeit zur Erkennung von Anlagenträgern war, haben heute

molekulargenetische Tests das Problemfeld Erbfehler in der Tierzucht deutlich entschärft. Beide Methoden werden jedoch im folgenden vorgestellt, da deren Vor- und Nachteile auch einen Hinweis auf einen zeitgemäßen und angepassten Umgang mit Erbfehlern in unseren Rinderpopulationen geben können.

2.1 Testanpaarungen

Anlageträger haben, wie bereits erwähnt, eine 50%ige Wahrscheinlichkeit das Letalgen an ihre Nachkommen weiterzugeben. Die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer Anpaarung dieses Anlagenträgers ein Merkmalsträger entsteht, hängt jedoch von der Allelfrequenz des Letalgens in der Population der Paarungspartner ab. Ist der Paarungspartner ebenfalls Anlagenträger, so ist unter vier Kälbern im Schnitt ein Merkmalsträger zu erwarten. Ist andererseits beim Vorliegen einer neuen Mutation noch kein Letalgen in der Population der Paarungspartner vorhanden, so wird kein einziger Nachkomme Merkmalsträger sein. Um also die Aussagekraft von Testanpaarungen richtig beurteilen zu können, sind Kenntnisse der Allelfrequenz unter den Paarungspartnern nötig.

Ein Beispiel:

Ein Braunvieh Teststier, dessen Vater Anlageträger für eine Erbkrankheit ist, wird zur Bestimmung seines Genotyps am Erbfehlergenorts an zufällig ausgewählte Kühe der Zuchtpopulation angepaart. Aus populationsgenetischen Analysen weiß man, dass die Allelfrequenz für das Letalgen etwa 10% beträgt. Um diesen Stier mit einer Sicherheit von mind. 95% als Träger der Erbkrankheit ausschließen zu können, müssen mind. 67 gesunde Kälber geboren werden. Sobald jedoch ein krankes Kalb geboren wird, ist der Teststier (und sein Paarungspartner), unabhängig von der Kälberanzahl als Anlagenträger enttarnt. Beträgt jedoch die Allelfrequenz in der Population nur 1%, dann müssen immerhin 596 gesunde Nachkommen gezeugt werden, um mit der gleichen Sicherheit den Teststier als Anlagenträger ausschließen zu können (siehe *Abbildung 1*).

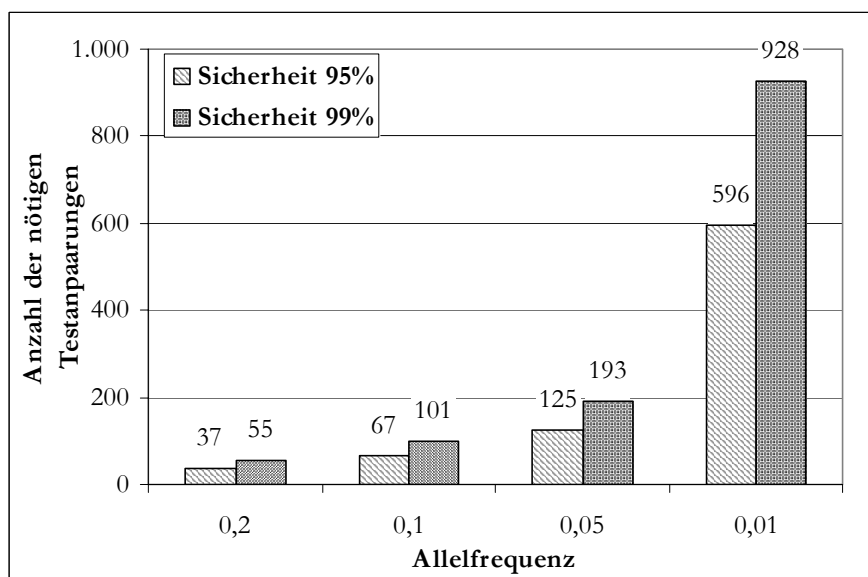


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Allelfrequenz, Anzahl der Testanpaarungen und Sicherheit, bei einem Teststier mit einem sicheren Anlagenträger als Vater

Theoretisch wäre es auch denkbar, den Teststier an Kühe anzupaaren, die schon einmal ein von der Erbkrankheit betroffenes Kalb geboren haben. In diesem Fall wären nur 12 Nachkommen nötig, um mit einer Sicherheit von 95% den Genotyp des Tieres bestimmen zu können.

Die Nachteile der Testanpaarungen liegen auf der Hand. Um den Genotyp eines Stieres mit hinreichender Sicherheit bestimmen zu können, sind zahlreiche Testanpaarungen nötig, wobei, sollte der Stier wirklich Anlagenträger sein, auf rund die Hälfte der Nachkommen das Letalgen

übertragen wird. Diese Maßnahme zur Erkennung von Erbfehlern führt also auch gleichzeitig zu deren Ausbreitung und überdies zu Tierleid.

2.2 Molekulargenetische Tests - Kopplungsanalyse und Kandidatengenansatz in der Genomanalyse landwirtschaftlicher Nutztiere

Die Biotechnologie, welche in weiten Bereichen der Bevölkerung kritisch gesehen wird, hat im Bereich der Erbfehlererkennung eine weitgehend unumstrittene Anwendung gefunden. Sie ermöglicht die frühzeitige, schnelle und sichere Erkennung des Erbfehlergenotyps eines Tieres.

Man unterscheidet zwei grundlegende Wege der Identifizierung von Zusammenhängen zwischen Variationen auf dem Genom (Gesamtheit aller Gene) und des Phänotyps (äußeres Erscheinungsbild, z.B. Krankheitssymptome). Bei der *Kopplungsanalyse* werden Erbfehler *indirekt* über die Analyse möglichst eng mit dem Erbfehler gekoppelter molekulargenetischer Marker identifiziert (Maak 2001). Der zweite methodische Ansatz, der sogenannte *Kandidatengenansatz*, beruht auf der *direkten Identifizierung* von Allelen und Allelvarianten, welche die Erbkrankheit verursachen.

Bevor jedoch beide Methoden erläutert werden können, müssen Grundbegriffe der Molekulargenetik geklärt werden.

2.2.1 Genetische Marker, Kopplung und Rekombination

Marker können als Markierung für das Vorhandensein bestimmter Gene dienen. Phänotypische Marker, wie etwa die Fellfarbe, lassen beispielsweise einen Rückschluss auf den Genotyp am Genort, welcher dieses Merkmal ausprägt, zu. Wesentlich größere Möglichkeiten eröffnen aber genetische Marker, welche direkt auf der Ebene des Erbgutes, also der DNA, ansetzen. Derartige Marker können über molekulargenetische Methoden sichtbar gemacht werden. Solche Marker weisen in der Regel mehrere Allele auf, eine günstige Eigenschaft, wenn es um die Unterscheidung unterschiedlicher Genotypen geht. Im Regelfall sind Marker nicht im Bereich von Genen gelegen, sondern in den sogenannten nicht codierenden Abschnitten der DNA.

Ebenso grundlegend sind die Begriffe Kopplung und Rekombination. Allele, welche auf am DNA Strang benachbarten Genorten liegen, werden oft gemeinsam an ihre Nachkommen weitergegeben. Dies gilt ganz allgemein für all jene Gene, die am selben Chromosom sitzen. Trotzdem können Allele, die auf gekoppelten Genorten liegen auch getrennt werden, nämlich dann, wenn es zur sogenannten Rekombination (engl. „Crossing Over“) kommt. Dabei überkreuzen sich, während der Reifeteilung, in den Spermien und Eizellen, väterliche und mütterliche Chromosomen. Allele, welche vom Vater stammen, werden dann mit mütterlichen Allelen „vermischt“, über Spermien und Eizellen an die Nachkommen weitergegeben. Je geringer aber die Distanz zwischen zwei Genen am DNA Strang ist, umso seltener kommt es zur Rekombination zwischen diesen beiden Genorten. Bei jeder Reifeteilung ist pro Chromosom im Schnitt ein Überkreuzungsvorgang zu erwarten. Daraus folgt, dass die Anzahl von Allelen, die als Kopplungsgruppe von einem bestimmten Vorfahren auf die Nachkommen weitergegeben wird, sich mit jeder Generation verkleinert. Allele verschiedener Vorfahren werden also zunehmend stärker durchmischt. Diese Zusammenhänge sind in *Abbildung 2* schematisch dargestellt.

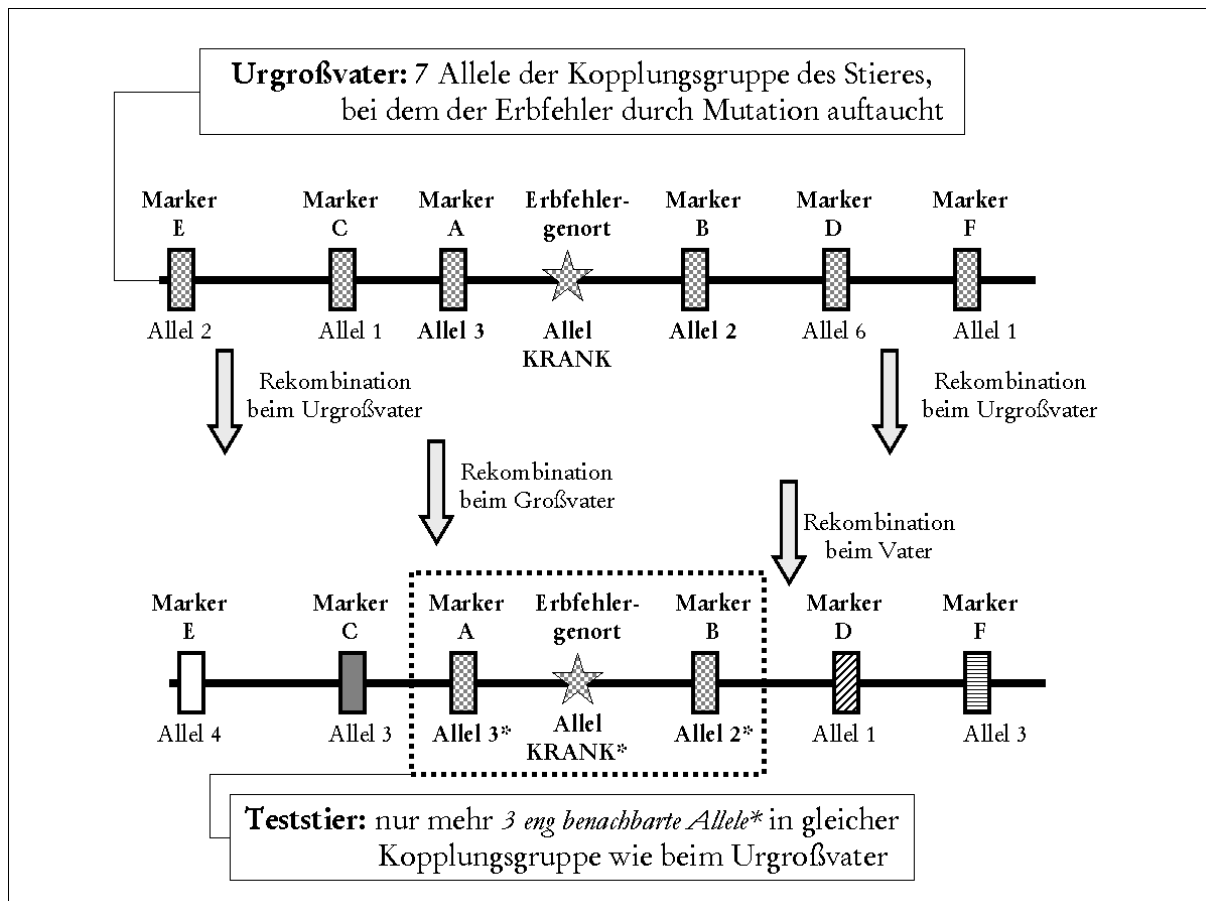


Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für Rekombination in Abhängigkeit von der Distanz zwischen Genorten

2.2.2 Kopplungsanalyse

In all jenen Fällen, in denen über die Lage des Letalgenes keine Vorinformation vorliegt, wird die Kopplungsanalyse zur Klärung der Position des Gendefekts, und damit zur Entwicklung eines Markertests angewandt.

Im Folgenden soll der theoretische Hintergrund anhand eines praktischen Beispiels illustriert werden (siehe *Abbildung 3*):

In einer Rinderpopulation entsteht beim Stier „Julian“ durch Mutation ein monogen rezessiver Erbfehler. Der Stier überträgt den Erbfehler an die Hälfte seiner Nachkommen. Nach mehreren Generationen beträgt die Frequenz des Erbfehlerallels in der Population aufgrund intensiven Einsatzes des Stieres sowie seiner Söhne 10%. Mehrere männliche Nachkommen dieses Stieres haben wiederholt von der Erbkrankheit betroffene Kälber gezeugt, während andere Nachkommen trotz großer Töchteranzahl keine Merkmalsträger hervorbrachten. Bei diesen Stieren soll nun der Erbfehlergenort durch Kopplungsanalyse kartiert, das heißt, dessen Lage am DNA Strang soll bestimmt werden.

2.2.2.1 Grobkartierung

Dazu werden die Söhne bzw. Enkel des Stieres Julian herangezogen und in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe umfasst die gesicherten Anlagenträger, die zweite jene Stiere, welche höchstwahrscheinlich kein Erbkrankheitsallel tragen. Die DNA der Stiere beider Gruppen wird mit einer großen Anzahl von genetischen Markern (z.B. 250), welche gleichmäßig über das gesamte Genom verteilt sind, charakterisiert. Dabei sind bei den meisten Markern mehrere Allele zu finden. Beispielsweise werden beim Marker A insgesamt 5 und beim Marker B 4 verschiedene Allele in der Population nachgewiesen. Zeigen zwei Stiere an einem Marker dasselbe Allel, so kann dieses Allel von einem gemeinsamen Vorfahren stammen. Nun werden Art und Häufigkeit der Allele an jedem Marker in der Gruppe der Anlagenträger mit jenen der

Nicht-Anlageträger verglichen. Bei den Anlageträgern werden beim Marker A gehäuft Variante 3 bzw. beim Marker B Variante 2 gefunden. Die Nicht Anlageträger hingegen zeigen am Marker A bzw. Marker B mehrere, in der Population vorkommenden Allele. Eine Häufung des Allels 3 beim Marker A bzw. des Allels 2 beim Marker B ist in dieser Gruppe nicht zu bemerken. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass der Abschnitt der DNA, auf der Allelvariante 2 am Marker A bzw. der Allelvariante 3 am Marker B zu finden sind, von einem gemeinsamen Vorfahren stammen. Eine Genotypisierung des Stieres Julian kann dies absichern. Außerdem tauchen diese beiden Allele gehäuft in der Gruppe der Anlagenträger auf. Dies weist darauf hin, dass sich auf diesem Abschnitt der Erbanlagen der Erbfehlergenort befindet. Mit Hilfe eines statistischen Tests wird diese Annahme auf ihre Wahrscheinlichkeit hin überprüft. Über je mehr Generationen dieser Erbfehler weitergegeben wurde, desto näher werden, aufgrund fortwährender Rekombination bei der Weitergabe der Gene, die signifikanten Marker A und B am Krankheitsgenort liegen. Andererseits sind dann aber auch wesentlich schwieriger Marker zu finden, welche so nahe am Letalgenort liegen, dass an den benachbarten Markergenorten noch dieselben Allele vorliegen, wie beim Stier „Julian“, der die Mutation verursachte.

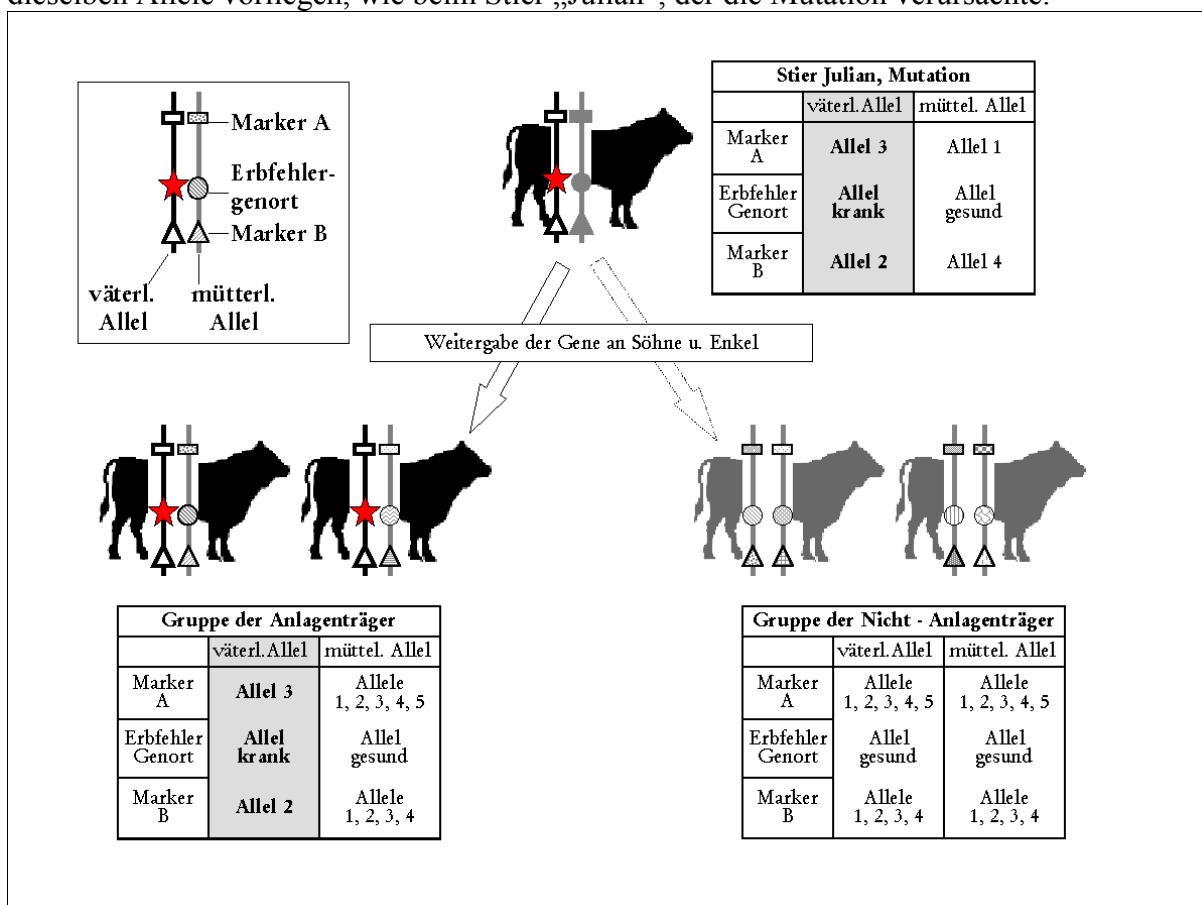


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Erbfindersuche durch Kopplungsanalyse

2.2.2.2 Feinkartierung

In der Grobkartierung kann aufgrund der Größe des Genoms trotz großer Markeranzahl (z. B. 250 Marker) der Erbfehlergenort nur ungenau bestimmt werden. Dies könnte, bildlich gesprochen, mit einem winzigen Riss im Asphalt (mutiertes Allel) auf einer zwanzig km langen Straße (Abschnitt der DNA) verglichen werden. Die gefundenen, signifikant mit dem Erbfehler gekoppelten Marker, sind daher noch immer relativ weit vom Erbfehlergenort entfernt. Rekombinationen zwischen Marker und Erbfehler sind daher wahrscheinlich und eine Bestimmung des Erbfehlergenotyps ungenau.

Deshalb wird im Regelfall eine zweite Kartierung, die sogenannte *Feinkartierung*, durchgeführt. Dabei werden Markern eingesetzt, welche möglichst nahe bei jenen Markern lokalisiert sind,

welche in der Grobkartierung als signifikant mit dem Erbfehler gekoppelt identifiziert werden konnten. Solche Marker für einen bestimmten Abschnitt des Rindergenoms können aus genetischen Karten verschiedener Datenbanken entnommen werden. Sind im betreffenden Bereich noch keine Marker kartiert worden, dann kann man versuchen, neue Marker zu entwickeln.

Ziel der Entwicklung des Markertests ist es, zwei möglichst eng benachbarte Marker zu beiden Seiten des Erbfehlergenorts zu finden. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination zwischen den Marker- und den Erbfehlergenorten klein gehalten werden. Dies erhöht natürlich die Sicherheit des Erbfehlertests.

2.2.2.3 Erbfehlertests bei Probanden

Der Erbfehlergenotyp eines Probanden muss aufgrund der familienspezifischen Kopplungsphase Markerallel - Erbfehlerallel in jeder Familie gesondert bestimmt werden. Dies erfordert die umfangreiche Analyse und teilweise Genotypisierung von verwandten Tieren (80 bis 100). Sind jedoch die wichtigsten Stiere der Population einmal genotypisiert, so sind bei jedem Probanden zusätzlich nur mehr weibliche Vorfahren (v.a. Mütter), erbkranke Nachkommen und allenfalls Väter neu zu genotypisieren. Grundsätzlich gilt: je mehr Verwandte genotypisiert sind, umso sicherer die Aussage. In einem aufwändigen statistischen Verfahren wird die Wahrscheinlichkeit eines jeden Tieres im Pedigree berechnet, Anlageträger für die Erbkrankheit zu sein. Dies führt schließlich zur Aussage über den Erbfehlergenotyp des Probanden (Medugorac et al. 2002, Kühn 1997, Kinghorn u. van der Werf 2000).

Die Sicherheit des Testergebnisses hängt ab von:

- der Anzahl der Markergenorte die zur Bestimmung des Erbfehlergenotyps herangezogen werden
- der Distanz zwischen den Markergenorten und dem Erbfehlergenort
- der Häufigkeit jener Markerallele in der Population, welche bei einem bestimmten Tier mit dem Erbfehlerallel gekoppelt sind (Kopplung mit seltenen Markerallelen erhöhen die Sicherheit des Tests)
- der Größe und Vollständigkeit des Pedigrees, welches zur Bestimmung des Erbfehlergenotyps aufgebaut wurde

Folgende Erbfehlertests wurden beispielsweise durch Kopplungsanalyse entwickelt und werden über gekoppelte Marker getestet (Medugorac et al. 2002, Agerholm et al. 2000):

- Weaver Syndrom (bovine progressive, degenerative Myeloenzephalopathie)
- bovSMA (bovine spinale Muskelatrophie)
- bovSD (bovine spinale Dismyelination)
- CVM (Complex Vertebral Malformations)

2.2.3 Kandidatengenansatz

Ziel der direkten genetischen Diagnostik ist der unmittelbare Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation. Grundlage für diese Vorgehensweise sind jedoch Informationen über jene Allele, die den Erbdefekt herbeiführen.

Je nach Vorinformation kann man Kandidatengene in zwei Kategorien einteilen. (Maak 2001)

1. Positionelle Kandidaten, Positional (Comparative) Candidate Genes

Hierbei handelt es sich um eine Kandidatengenanalyse, die auf eine Kopplungsanalyse folgt.

Das Defektallel liegt in einer Genomregion, die bereits intensiv untersucht wurde, entweder um das Defektallel selbst zu kartieren oder im Rahmen anderer Analysen. Es ist also mit eng benachbarten Markern gekoppelt. In diesem Abschnitt des Erbmaterials vergleicht man die Abfolge der DNA-Bausteine (Nukleotide) von kranken und gesunden Tieren miteinander und untersucht sie auf Mutationen. Zur Funktion des Allelproduktes (Protein) müssen keine Kenntnisse vorliegen.

2. Funktionelle Kandidaten, biologische Kandidaten

Das Auffinden von positionellen Kandidatengen (positionelles Klonieren) ist prinzipiell für alle Gene möglich, deren unterschiedliche Allele man im Phänotyp des Organismus feststellen kann. Funktionelle Kandidatengene kann man hingegen nur in jenen Fällen finden, in denen man über die Funktion des Allelprodukts (z.B. Proteine) Bescheid weiß. Es gibt somit einen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen Allel am Erbfehlergenort und der Ausprägung der Krankheit.

Eine derart scharfe Trennung zwischen positionellen und funktionellen Kandidatengen ist jedoch nicht immer möglich.

Im Folgenden soll nun das Prinzip des *Klonierens* zur Auffindung des entsprechenden Gens erklärt werden. Zunächst entnimmt man DNA des zu untersuchenden Tieres z. B. aus einer Gewebeprobe. Im Reagenzglas wird die DNA mit Hilfe einer molekularen Schere (Restriktionsenzym) in kleine Teile zerlegt. Diese Teile werden in einen Träger (Vektor) z.B. in die DNA von Bakterienzellen „eingeklebt“. Jedes einzelne Bakterium enthält nun eigene DNA und jeweils unterschiedliche Bruchstücke der Rinder-DNA. Das gesamte genetische Erbmaterial des Rindes wird so auf unzählige Bakterien verteilt. Die Gesamtheit all dieser Bakterien bildet die DNA-Bibliothek. Ein Teil der Bakterien enthält das Erbfehlerallel. Um dieses ausfindig zu machen, benötigt man eine genetische Sonde. Dazu muss die Abfolge der Proteinbausteine (Aminosäuren) für das Erbfehlerallelprodukt (z.B. krankheits-verursachendes Protein) bestimmt werden. Die Aminosäureabfolge wird mit Hilfe des genetischen Codes in die Abfolge der DNA-Bausteine (DNA-Sequenz) zurückübersetzt. Mit der chemischen Herstellung eines kurzen Teils dieser ermittelten DNA-Bausteine erhält man ein DNA-Bruchstück für Vergleichszwecke, die sogenannte DNA-Sonde. Diese wird mit einem Farbstoff oder radioaktiv markiert. Ein DNA-Strang aus der Probe bleibt nur haften, wenn sich seine Erbinformation mit der DNA-Sonde ergänzt. Passen Sonde und Proben-DNA zueinander, verbinden sie sich fest miteinander. Das gesuchte Erbfehlergen wird durch die Markierung der Sonde sichtbar. Ein Vorwissen über die Lage des Gens auf dem Genom ist nicht erforderlich.

Am Beispiel der Entwicklung eines molekulargenetischen Tests für DUMPS (Defizienz der Uridinmonophosphat-Synthase) soll dies verdeutlicht werden.

Der genetische Defekt DUMPS wurde mehr oder weniger durch Zufall entdeckt, da homozygote Tiere, sogenannte Merkmalsträger, bereits frühembryonal absterben. Biochemikern war ein extrem hoher Orotsäuregehalt in der Milch einiger Kühe aufgefallen. Bei diesen heterozygoten, phänotypisch gesunden Kühen (Anlagenträger) wurde eine um 50% reduzierte UMPS (Uridinmonophosphat-Synthase) Aktivität festgestellt. UMPS ist ein Enzym, das die Umsetzung von Orotsäure zu UMP (Uridinmonophosphat) steuert. UMP ist wiederum ein wichtiger Baustein der Nukleinsäure DNA. Aufgrund des betroffenen Stoffwechselweges und einer analogen beim Menschen beschriebenen Krankheit (Orotische Acidurie) konnte darauf geschlossen werden, dass das UMPS-Gen durch eine Punktmutation verändert wurde. Diese Veränderung eines einzelnen Bausteines der DNA (Nukleotid) führt zum vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese und das dabei entstehende verkürzte Protein hat keine Enzymaktivität mehr. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnte ein DNA-Test entwickelt werden, der direkt die zugrundeliegende Mutation nachweist. (Harlitzius, 1995)

Für folgende weitere Erbkrankheiten beim Rind gibt es bereits direkte molekulargenetische Tests (Doroch 2001):

- BLAD (Bovine-Leukozyten-Adhensions-Defizienz), verursacht Immunschwäche und chronische Erkrankungen
- Myophosphorylase-Defizienz bei Charolais, verursacht Elektrolytungleichgewicht, Dehydratation
- alpha-Mannosidose, verursacht Enzymmangel, Ataxie, Aggressivität
- beta-Mannosidose, verursacht ebenfalls Enzymmangel
- Glykogenspeicherkrankheit V, verursacht durch Muskelglycogen-Stoffwechselstörung

- Citrullinämien, Tod spätestens innerhalb der ersten 5 Lebensstage
- MSUD (Maple Sirup Urin Disease) bei Shorthorn und Hereford, Fehlfunktionen im zentralen Nervensystem, Tod innerhalb der ersten Lebenswochen
- Spherozytose, verursacht Wachstumsstörungen und Anämie
- Roan White Heifer Disease bei Shorthorn und Weiß-Blauen Belgiern, verursacht weißen Farbphänotyp und Anomalien im weiblichen Geschlechtstrakt
- Dermatosparaxie/Ehlers-Danlos, verursacht höhere Verletzlichkeit der Haut, überstreckbare Gelenke, erhöhte Blutungsneigung, Netzhautablösung

Der Kandidatengenansatz hat im Vergleich zur Kopplungsanalyse folgende Vorteile (Maak 2001):

- Informationen über die biologische Wirkung von Allelprodukten werden als Grundlage für die Auswahl von Kandidatengen herangezogen. Man versucht mit dieser Methode eine Ursache-Wirkung-Beziehung aufzuklären.
- Die gefundenen Erkenntnisse sind oft auch auf andere Spezies übertragbar bzw. es können Informationen von anderen Spezies zur Erklärung von Krankheitsphänomenen herangezogen werden.
- Die aus dem Kandidatengenansatz entwickelten molekulargenetischen Tests haben eine 100% Sicherheit, da auf die verursachende Mutation des Allels selbst getestet wird und deshalb Rekombination zwischen Erbfehlerallel und gekoppeltem Marker keine Rolle spielt. Des Weiteren sind sie nicht auf einzelne Familien beschränkt sondern sofort in der gesamten Population einsetzbar.
- Nach einer relativ teuren Startphase fallen relativ geringe Kosten an.
- Es müssen nur einzelne Gene und nicht das gesamte Genom untersucht werden.

Kopplungsanalyse und Kandidatengenansatz sind sehr eng miteinander verbunden.

Kopplungsanalysen zur Entdeckung von Erbfehlern münden in den Kandidatengenansatz, da dieser letztendlich den ursächlichen Zusammenhang zwischen Variation auf Genomebene (Mutationen) und Phänotyp ebene aufklärt. (Maak 2001)

Die Grenzen des Kandidatengenansatzes liegen einerseits in der bis heute noch begrenzten Anzahl an verfügbaren potentiellen Kandidatengen und zum anderen daran, dass einige Erbkrankheiten sowie auch die meisten wirtschaftlich interessanten Merkmale polygen (durch einige bzw. viele Gene) bedingt sind (Lindenmeyer). Ein Vorteil des funktionellen Klonierens liegt in einer viel größeren Auswahl an verschiedenen Strategien zur Isolierung eines bestimmten Allels. In Zukunft wird jedoch das positionelle Klonieren an Bedeutung gewinnen, da immer mehr Gene kloniert sein werden und es daher immer einfacher wird, Datenbanken nach diesen abzusuchen. In diesem Zusammenhang soll nur kurz auf das *Human Genome Project* verwiesen werden, das 1990 begonnen hat und voraussichtlich Ende 2003 abgeschlossen sein wird. Im Rahmen dieses Projekts sollen alle ungefähr 30.000 Gene in der menschlichen DNA identifiziert und danach die Abfolge der DNA-Bausteine des gesamten menschlichen Genoms (3 Milliarden Nukleotide) ermittelt werden. Die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse stehen dann für die Entwicklung von molekulargenetischen Tests auf der Basis von positionellen Kandidatengen in der Nutztierzucht zur Verfügung.

3. Anwendung molekulargenetischer Tests

Wie bereits erwähnt, bieten molekulargenetische Tests die Möglichkeit Anlagenträgern von Erbfehlern ohne aufwändige Testanpaarungen zu identifizieren. Somit verlieren jene Erbfehler, für die derartige Tests bereits entwickelt worden sind, deutlich an Bedrohungspotential.

Unter bestimmten Bedingungen ist damit auch ein begrenzter Einsatz von Anlagenträger möglich. Manche Anlagenträger vererben neben dem Erbfehlerallel auch viele Leistungsgene, die für den Zuchtfortschritt einer Population wirtschaftlich bedeutsam sind. Daher sollten diese

Tiere nicht rigoros gemerzt werden, sondern kontrolliert, entweder in der gezielten Anpaarung an Stiermütter oder eventuell auch an Kühe, eingesetzt werden. Bei allen weiblichen Paarungspartnern ist allerdings genau darauf zu achten, dass in der Abstammung keine Anlagenträger für die Erbkrankheit zu finden sind. So kann das Auftreten von Merkmalsträgern, die den eigentlichen wirtschaftlichen Schaden verursachen, verhindert werden (Konersmann et al. 2003, Sattler 2001, Thornbahn 2001, Weigel 2001). Den Zuchtverbänden obliegt die fortwährende Testung der Besamungsstiere, insbesondere derer, die aus einer verdächtigen Anpaarung abstammen. Langfristig muss es jedoch das Ziel der Zuchtverantwortlichen sein, keine Anlagenträger mehr in den Besamungseinsatz zu stellen. Nur so kann die Allelfrequenz des Letalfaktors in der Population stabilisiert und schließlich abgesenkt werden.

Abschließen sei noch erwähnt, dass in unseren genetisch gesehen kleinen Rinderpopulationen das Risiko der stillen Verbreitung bisher unentdeckter Erbfehler nicht unerheblich ist. Letalfaktoren, die zum frühembryonalen Absterben des Embryos und damit zum Umrindern der Kuh führen, sind nur schwer als Erbfehler zu identifizieren. Diese Verluste können sich letztlich in einer erhöhten Totgeburtenrate oder einer verschlechterten Fruchtbarkeit äußern. Beide Merkmale sind aber durch vielfältige Effekte der Umwelt sowie anderer Genorte beeinflusst, wodurch Erbfehler lange unentdeckt bleiben können. Es liegt daher sowohl in der Verantwortung des Züchters, auffallende Ereignisse (Kälberverluste, häufige Totgeburten, Missbildungen) an die Verantwortlichen zu melden, als auch an den Verbänden, durch laufende Information und Motivation, den Züchtern die nötige Unterstützung zu gewährleisten.

4. Literatur

- AGERHOLM J.S., BENDIXEN C., ANDERSEN O., ARNBJERG J. (2000): *Complex Vertebral Malformations in Holstein calves*. <http://www.lr.dt/kvaeg/informationsserier/nyheder/CVM.pdf> (20. 02. 2003)
- BAYERISCHES STAATSMINISTERIUM FÜR LANDESENTWICKLUNG UND UMWELTFRAGEN: *Prinzip der Klonierung*. www.umweltministerium.bayern.de/bereiche/gentech/grundlag/klon_2.htm (20. 02. 2003)
- DORROCH, U. (2001): *Isolierung und Charakterisierung merkmalsassoziierter exprimierter DNA-Sequenzen mittels m-RNA-differential display in ausgewählten Geweben bei Rind und Schwein*. Tierärztliche Hochschule Hannover, 2001, http://www.elib.tiho-hannover.de/dissertations/dorrochu_2001.pdf (20. 02. 2003)
- HARLIZIUS B. (1995): *Entwicklung gendiagnostischer Verfahren zur züchterischen Bearbeitung monogen bedingter Merkmale beim Rind*, Habilitation, Tierärztliche Hochschule Hannover
- HOUSTEN K. (1993): *Heritability and Diagnosis of Congenital Abnormalities in Food Animals*. Vet. Clin. N. Am, 9, S.1
- KINGHORN B., VAN DER WERF J. (2000): *Identifying and Incorporating Genetic Markers and Major Genes in Animal Breeding Programs*. QTL Course, Belo Horizonte, Brazil, Capter 3, S. 23-34, http://www.genome.iastate.edu/edu/QTL/Julius_notes (13. 03. 2003)
- KONERSMANN Y., WEMHEUER W., BRENIG B., (2003): *Herkunft, Verbreitung und Bedeutung des CVM-Gendefekts in der Holstein-Friesian-Population*. Züchtungskunde 75, S. 9-15
- KÜHN C. (1997): *Molekulargenetische Grundlagen für Erbfehlerdefekte beim Rind*. Arch. Tierz. Dummerdorf 40, Sonderheft, S. 121-127
- LINDENMEYER, J: *Methoden zur Klonierung eines Gens aus höheren Eukaryoten* <http://www.inf.ethz.ch/personal/lindenme/publications/genisolation/genisolation.htm> (20. 02. 2003)
- MAAK S. (2001): *Untersuchung zu Kandidatengenenen für Leistungseigenschaften und Erbfehler beim Schwein*, Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, http://www.sundoc.bibliothek.uni-halle.de/habil-online/01/02H005/of_index.htm (20. 02. 2003)

- MCKUSICK V.A. (1990): *Mendelian Inheritance in Man, Catalog of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive and Sex-Linked Phenotypes* (9th Ed.). John Hopkins Univeristy Press. Baltimore. 41, S. 205
- MEDUGORAC I., RUSS I., FÖRSTER M. (2002): *Synchrone markergestützt Selektion (MAS) gegen drei Erbkrankheiten im europäischen Braunvieh*. Tagungsband der Deutschen Gesellschaft für Züchtungskunde (DGfZ) Halle/Saale, D, A07
- SATTLER C. (2001): *CVM: Putting it in perspective*. Selections Dairy Newsletter, Ausgabe Herbst 2001, S. 6
- THORNBAHN D. (2001): *New Select Sires Policies established to help manage potential impact of CVM*. http://www.Selectsires.com/cvm_memo4.html (20. 02. 2003)
- WEIGEL K. (2001): *Don't fear genetic defects like CVM – Manage them*. Hoard's Dairyman Bd. 146, Heft 19, S.722

Erbfehler und Erbhygiene am Beispiel des Braunviehs

Lucas Casanova, Christa Frei-Tschopp, Oskar Grüter und Jürg Moll

1. Einleitung

Trotz moderner Zuchtprogramme treten Missbildungen und Erbkrankheiten auch heute noch in unseren Rindviehpopulationen auf. Eine besondere Rolle spielt dabei der Gründereffekt, das heißt, wenn sich die heutigen Zuchtpopulationen auf einige wenige Stammtiere zurück führen lassen. In vielen europäischen Braunviehpopulationen trat innert weniger Jahre die bis zu diesem Zeitpunkt praktisch unbekannt Spinnengliedrigkeit auf. Wie sich herausstellte, konnten praktisch alle Fälle auf den berühmten Brown-Swiss-Stier Beautician zurückgeführt werden. Er und seine Söhne haben die Zucht stark geprägt, so dass der damals unerkannte Erbfehler weit verbreitet wurde. Dazu kommt, dass einige Züchter Linienzucht auf dieses Stammtier betrieben haben. Im Weiteren können Erbfehler unbewusst, jedoch systematisch durch Zuchtmaßnahmen verbreitet werden. Dies ist zum Beispiel gegeben, wenn die Allele im heterozygoten Zustand (das Tier besitzt ein normales und das unerwünschte Allel) sehr gute Leistungen hervorrufen. Brown-Swiss-Kühe, die Träger der Weaver-Krankheit sind, produzierten in den Vereinigten Staaten (USA) im Mittel fast 700 kg mehr Milch als Nichtträger-Kühe. Die Kühe hatten eine längere Nutzungsdauer und demzufolge auch mehr Nachkommen, was die Verbreitung dieses Erbfehlers sicher förderte.

Erbfehlerträger lassen sich jedoch heute dank moderner molekularbiologischer Methoden immer häufiger erkennen. Vor allem beim Menschen aber auch bei den Tieren sind einige Marker bekannt, die mit Erbfehlern eng gekoppelt sind. Ein Beispiel ist die Nutzung der engen Kopplung zwischen einem Mikrosatellit und der Weaver-Krankheit. Der Gen- sowie der Markertest haben den Vorteil, dass die Diagnose bereits kurz nach der Geburt erfolgen kann. Der Aufwand, einen solchen Test zu entwickeln, ist jedoch sehr groß. Es braucht neben einem umfangreichen Familienmaterial ein entsprechend ausgerüstetes molekularbiologisches Labor und eine gute Markerkarte des Erbgutes.

Es bestehen vor allem zwei Hauptgründe, wieso man sich so stark mit Erbfehlern auseinandersetzt. Zum Einen ist dies die ethische Verantwortung. Auch Tiere sind Geschöpfe und als solche Teil jener Natur, die Anrecht auf Unversehrtheit besitzt. Zum Andern können Erbfehler auch zu bedeutenden wirtschaftlichen Schäden führen. Man kann hier zwischen dem direkten Schaden am Tier und den indirekten Kosten unterscheiden. Bei der Spinnengliedrigkeit können zum Beispiel neben dem Verlust des Kalbes auch die Muttertiere geburtsbedingte Schäden an Gesundheit und Fruchtbarkeit erleiden, wobei meistens noch tierärztliche Hilfe in erheblichem Umfang erforderlich ist. Zu den indirekten Kosten zählen der verminderte Zuchtfortschritt, die züchterische Entwertung der Trägartiere, die Bekämpfungskosten im Zuchtprogramm sowie der nicht zu unterschätzende Imageschaden für die Rasse.

2. Welche Erbfehler kommen beim Braunvieh vor?

Spinnengliedrigkeit = Arachnomelia

Arachniden = Spinnentiere

Die Entwicklung der Gliedmassen beim Fötus ist gestört. Die in der Regel toten Neugeborenen haben überlange, sehr dünne und leichtbrüchige Röhrenknochen. Die Sehnen der Gliedmassen sind verkürzt, die Gelenke verkrümmt oder versteift. Zusätzlich sind häufig eine

Unterkieferverkürzung und Delle auf der Stirn zu beobachten. Dieser Erbfehler wurde über den US-Stier Beautician beim Braunvieh verbreitet.

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Spinal = Vom Rückenmark her

Muskelatrophie = Muskelschwund

In der Regel zeigen sich erst im Alter von 3 bis 5 Wochen Lähmungserscheinungen, es entstehen Probleme beim Aufstehen und die Kälber liegen fest (in Brustlage). Der Muskelschwund zeigt sich vor allem im Stotzenbereich. Bewusstsein und Sauglust sind nicht gestört. Eventuell kommt es zu Atemnot und Husten bei der Milchaufnahme. Als häufigste Komplikation tritt eine Pneumonie auf, so dass die Kälber selten älter als zwei Monate werden. In Ausnahmefälle liegen die Kälber bereits ab Geburt fest.

Die Symptome sind sehr ähnlich wie bei der durch Selenmangel hervorgerufenen Weißmuskelkrankheit. SMA geht auf den US-Stier Destiny zurück.

Spinale Dysmyelinisierung = SDM

Spinal = Vom Rückenmark her

Dysmyelinisierung = Isolationsschicht der Nerven verschwindet

Die davon betroffenen Kälber liegen ab Geburt häufig in Seitenlage mit gestreckten Beinen fest. Den Kopf halten sie häufig nach oben hinten („Mondguckerhaltung“). Da betroffene Kälber auf keine Behandlung ansprechen, gehen sie in der Regel in der ersten Lebenswoche ein oder werden eingeschlafert. SDM geht auf den US-Stier Elegant zurück.

Weaver

to weave (engl.) = hin- und herschwanken

Dieser Erbfehler zeigt sich erst, wenn die Tiere die Geschlechtsreife erreichen oder bereits trächtig sind (im Alter von 5 bis 18 Monaten). Betroffene Tiere haben Mühe beim Aufstehen (abgegrätschte Hinterbeine), zeigen einen unsicheren, schwankenden Gang und magern vor allem in der Nachhand ab. Meist kommt es zum seitlichen Niederstürzen. Weaver wurde über den US-Stier Dapper mit seinen Söhnen Target und Matthew vererbt.

3. Erbfehlerstrategie beim Schweizer Braunviehzuchtverband

Der Schweizer Braunviehzuchtverband (SBZV) versucht, die Frequenz des Auftretens von Erbfehlern möglichst tief zu halten. Die Strategie zur Bekämpfung richtet sich nach dem wirtschaftlichen Gewicht des Erbfehlers. Wichtig ist dabei auch die Akzeptanz der Züchter für die Bekämpfungsmaßnahmen.

Wie schon beschrieben, ist bei der Spinnengliedrigkeit der Schaden gravierend, weil neben dem Verlust des Kalbes auch die Kuh gefährdet ist. Deshalb sind hier die Maßnahmen rigoros. Die in den 80-er Jahren vom Vorstandsvorsitz festgelegte Strategie zur Bekämpfung der Spinnengliedrigkeit lautet wie folgt:

1. Erkannte Trägerstiere scheiden aus der Zucht aus und dürfen nicht mehr weiter eingesetzt werden.
2. Von erkannten Trägerstieren werden keine Söhne für den Testeinsatz zugelassen.
3. Töchter von erkannten Trägerstieren werden nicht für die Vertragspaarung eingesetzt.

Bei SMA und SDM ist mit dem Verlust des Kalbes der Schaden kleiner. Erkannte Trägerstiere werden deklariert und gelangen in beschränktem Umfang nur noch dann zum Einsatz, wenn sie sich sonst aufgrund ihrer Nachzuchtprüfungs-Resultate als hervorragende Vererber ausweisen. Um die Züchter vor Risikopaarungen (= Paarung zwischen einem Trägerstier und einer Kuh, deren Vater Träger ist) zu warnen, werden Trägerstiere speziell gekennzeichnet. Im Internet-

gestützten Paarungsplan erfolgt bei solchen Paarungsvorschlägen eine Warnung. Im Weiteren belohnt der SBZV zusammen mit dem Schweizerischen Verband für Künstliche Besamung (SVKB) Meldungen, welche zur Aufdeckung von Erbfehlerträgern führen, mit Besamungsgutscheinen. Damit soll erreicht werden, dass Trägerstiere schon im Prüfeinsatz erkannt werden.

Folgende Schritte werden bei der Erfassung der Erbfehler durchlaufen:

1. Beobachtung auf dem Praxisbetrieb => Meldung telefonisch oder mit dem dafür vorgesehenen Formular an den SBZV in Zug
2. Entscheid pathologische Abklärung ja / nein (Symptome, Abstammung, Trägerstatus Stier)
3. Pathologische Abklärung im Tierspital Universität Zürich
4. Befund positiv => Abstammungsnachweis im Labor
=> Abgabe Besamungsgutschein der entsprechenden KB-Organisation
5. Eintrag in die Datenbank und Vermerk im Langnamen

4. Koordination auf europäischer Stufe:

Aufbau einer Erbfehlerdatenbank beim SBZV, Erbfehlerdeklaration

Die Länder der Europäischen Vereinigung der Braunviehzüchter haben sich anfangs April 2002 auf eine gemeinsame Strategie in den Bereichen Erfassung, Deklaration und Anwendung von Testverfahren geeinigt. Schon früher wurde beschlossen, eine gemeinsame Erbfehlerdatenbank aufzubauen, und der SBZV wurde damit beauftragt. Auch die Verwaltung liegt beim SBZV. Die Mitgliedsländer müssen die Tiere periodisch nachmelden. Der Internetzugriff für die Detailinformation ist passwortgeschützt, also nicht öffentlich. Abfragen sind nach verschiedenen Kriterien möglich mit direktem Zugriff auf das Pedigree der Tiere.

Der Erbfehlerstatus der Stiere ist öffentlich zugänglich (www.braunvieh.ch => *BrunaNet* => *Stiereninfo*).

Die von der Europäischen Vereinigung der Braunviehzüchter am 2. April 2002 genehmigte Erbfehlerstrategie lautet folgendermaßen:

Zielsetzung

In den Bereichen Erfassung, Deklaration und Anwendung von Testverfahren soll eine Vereinheitlichung angestrebt werden.

Erfassung

- Die Erfassung der Erbfehler Weaver, SMA, SDM und Spinnengliedrigkeit soll durch ein geeignetes Meldesystem sichergestellt werden.
- Die Diagnose soll durch ein dafür geeignetes Labor durchgeführt werden.
- Mittels eines geeigneten Abstammungsverfahrens soll die Abstammung validiert werden.

Datenbank und Kennzeichnung der Erbfehler

- Die Meldungen sollen an die internationale Datenbank beim Schweizer Braunviehzuchtverband erfolgen.

Kennzeichnung von Trägertieren

- Der Erbfehlerstatus eines Stieres soll in seinen Langnamen integriert werden. Ebenso sollen die Stiere auch bei der Datenlieferung an Interbull gekennzeichnet werden.
Folgende Abkürzungen sind vorgesehen:
 - *TA Tested for Arachnomelia with a marker test, the bull can be considered to be a non carrier of Arachnomelia
 - (A) Based on progeny information, the bull is labelled as a carrier of Arachnomelia
 - (A*) Based on marker test information, the bull is labelled as a carrier of Arachnomelia
 - *TW Tested for Weaver with a marker test, the bull can be considered to be a non carrier of Weaver
 - (W) Based on progeny information, the bull is labelled as a carrier of Weaver
 - (W*) Based on marker test information, the bull is labelled as a carrier of Weaver
 - *TM Tested for Spinal Muscular Atrophy (SMA) with a marker test, the bull can be considered to be a non carrier of SMA
 - (M) Based on progeny information, the bull is labelled as a carrier of SMA
 - (M*) Based on marker test information, the bull is labelled as a carrier of SMA
 - *TD Tested for Spinal Dysmyelination (SDM) with a marker test, the bull can be considered to be a non carrier of SDM
 - (D) Based on progeny information, the bull is labelled as a carrier of SDM
 - (D*) Based on marker test information, the bull is labelled as a carrier of SDM
- Trägerstiere sollen in allen Angebotslisten und Verkaufskatalogen gekennzeichnet werden.

Anwendung von Erbfehlertests

- Jungtiere mit einem bekannten Erbfehlerträger in der ersten oder zweiten Ahnengeneration müssen vor der Anerkennung als Prüfstier getestet werden, sofern eine Testmöglichkeit besteht.
- Das Testergebnis ist dem Zuchtverband in jedem Fall schriftlich zu melden. Aussagekräftige Ergebnisse (zur Zeit Wahrscheinlichkeit mind. 90%) werden in der Datenbank und in den Katalogen vermerkt.
- Den KB-Organisationen wird empfohlen, Trägerstiere nicht als Prüfstiere einzusetzen.

Laborliste CH

- Für klinische Abklärungen bei Kälbern: Institut für Geburtshilfe der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 268, 8057 Zürich, Tel: 01 635 82 41, Fax: 01 635 89 04
- Für klinische Abklärungen bei Kühen: Klinik für Wiederkäuer der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Tel: 01 635 83 01, Fax: 01 635 89 30
- Für pathologische Abklärungen: Institut für Veterinärpathologie der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 268, 8057 Zürich, Tel: 01 635 85 51, Fax: 01 635 89 34
- Für Abstammungskontrollen: Institut für Genetik, Ernährung und Haltung von Haustieren, Abstammungskontrolle, Bremgartenstrasse 109A, 3012 Bern, Tel: 031 631 23 22, Fax: 031 631 26 40

5. Aktuelle Fragestellungen am Beispiel SMA

Bei SMA geht man wie bei den meisten Erbfehlern von einer rezessiven Vererbung aus, d.h. 1 Locus mit den beiden Allelen A und a und nur Tiere mit aa zeigen die Krankheit. Ein erkranktes Kalb muss das fehlerhafte Gen (a) sowohl vom Vater wie auch von der Mutter erhalten haben:

Eltern: Vater: Aa x Mutter: Aa

Nachkommen: 25 % AA gesund
50 % Aa gesund, Träger
25 % aa krank

Als Risikopaarung wird eine Paarung zwischen einem Trägerstier (Aa) und einer Kuh, deren Vater Träger (Aa) ist, bezeichnet. Die Hälfte dieser Kühe ist ebenfalls Träger (Aa), die andere Hälfte ist AA.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einer Risikopaarung von der weiblichen Seite das Allel a kommt, ist 1/4. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Nachkomme aus einer Risikopaarung krank ist (aa), beträgt somit 1/8. Die Wahrscheinlichkeit, dass alle Nachkommen aus n Risikopaarungen normal sind, beträgt $(7/8)^n$.

Der SBZV hat nun die Daten der Stiere untersucht, die mehr als 100 Geburten aus Risikopaarungen aufweisen:

- Anzahl Geburten aus Risikopaarungen: 7'116
⇒ bei einer Wahrscheinlichkeit von 1/8 für aa erwartet man 890 kranke Kälber
- Effektiv gemeldet wurden 160 SMA-Fälle
⇒ Unter der Annahme einer 100% Penetranz, eines rezessiven Erbganges und einer 100% Erkennung von kranken Tieren muss man folgern, dass nur jedes 6. kranke Kalb gemeldet wird.

Spezialfall Gordon (*M)

- Der Stier Gordon hat einen positiven SMA-Markertest.
- Bis heute wurden in der Schweiz aber keine SMA-Kälber gemeldet.

Wir haben hier also den Fall, dass zwei Erbfehlertests (Meldung via Nachkommenprüfung sowie Markertest) zu unterschiedlichen Resultaten führen.

- Anzahl registrierte Geburten aus Risikopaarungen: 522
- Wahrscheinlichkeit, dass von 500 Kälbern alle gesund sind: $(7/8)^{500}$ oder 10^{-30}
- Wahrscheinlichkeit, dass nur jedes 6. Kalb entdeckt wird: 0.00004

Fazit: Da beide Erbfehlertests nicht zu 100% sicher sind, muss man in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass Gordon nicht Anlageträger ist.

Diese Ausnahme zeigt, dass die Anwendung der Markertests präzisiert werden muss. An der nächsten Sitzung der Europavereinigung wird der SBZV entsprechende Vorschläge einbringen.

6. Schlussfolgerungen

Praktisch kein Individuum ist frei von unerwünschten Letalgene. Alleine beim Mensch sind rund 2000 bekannte Erbfehler dokumentiert. Beim Rind wurden rund 100 verschiedene Erbfehler in der Literatur beschrieben.

Die intensive Selektion in den heutigen Zuchtpopulationen hat bei allen Rassen zu Inzuchtpaarungen und zum Auftreten von Erbfehlern geführt. Bei der Wahl der Bekämpfungsstrategie gilt es abzuwägen zwischen den damit verbundenen Schäden und den Bekämpfungskosten und ethischen Aspekten.

Die heutige Molekulargenetik erlaubt die Entwicklung von Markertests für die frühzeitige Erkennung von Erbfehlern. Diese Tests erlauben eine effiziente Reduktion der Letalgene in den Populationen bei gleichzeitiger Nutzung von Anlageträgern. In der nahen Zukunft wird es darum gehen, solche Testverfahren noch sicherer zu machen.

Berücksichtigung von Erbfehlern in Zuchtprogrammen

Christa Egger-Danner und Alfons Willam

1. Einleitung

Das Auftreten von Erbfehlern verursacht einen direkten Schaden durch Missbildungen und schadet generell dem Image einer Rasse. Nach HERZOG (1991) hat die Frequenz von Trägertieren einen Einfluss auf den Verkaufserfolg einer Rasse. Auch wenn der wirtschaftliche Schaden durch Erbfehler derzeit relativ gering ist, so kann sich durch unkontrollierten Einsatz der Trägertiere in der künstlichen Besamung die Situation sehr schnell dramatisch verändern. Daher ist es notwendig, die Entwicklung der Erbfehler zu analysieren und Maßnahmen im Zuchtprogramm zu setzen.

2. Aktuelle Situation der Erbfehler in Österreich

2.1 Braunvieh

Am besten dokumentiert und erhoben sind die Erbkrankheiten in Österreich beim Braunvieh. Bereits 1992 wurde von LIDAUER die Situation beim österreichischen Braunvieh in seiner Diplomarbeit analysiert. Ausgehend von bekannten Trägertieren in den Stammbäumen der Tiere wurde mit der Allel-Zählmethode nach ALLAIRE die Allelfrequenz verschiedener Erbfehler geschätzt (ALLAIRE et al., 1982).

Mit der gleichen Methode wurden nun wieder die aktuellen Allelfrequenzen geschätzt. Durch einen Test klar identifizierte Nicht-Trägertiere (z.B. *TM) werden derzeit im Computerprogramm nicht korrekt berücksichtigt. Wegen des geringen Einsatzes dieser Tiere in der österreichischen Population ist die Überschätzung der Allelfrequenzen allerdings sehr gering.

- **Weaver**
Lagen die Allelfrequenzen für Weaver Ende der 80er Jahre noch bei 8% und 6% bei den Stieren bzw. Kühen, so konnte die Allelfrequenzen auf 5% bzw. 4% gesenkt werden (Abbildung 1). Da auch unter den Topstieren derzeit wenige Trägertiere sind, ist ein Anstieg nicht zu erwarten.
- **Spinnengliedrigkeit**
Die Allelfrequenzen für Spinnengliedrigkeit sind niedrig und rückläufig (Abbildung 2). Da es derzeit wenige bekannte Trägerstiere mit hohen Zuchtwerten gibt, und sie deshalb auch wenig eingesetzt wurden, ist kein Anstieg zu erwarten.
- **SDM (Spinale Dysmyelination)**
SDM ist der beim Braunvieh bislang am wenigsten diskutierte Erbfehler. Eine aktuelle Auswertung zeigt jedoch, dass die Allelfrequenz bei den Stieren bei knapp 8% und bei den Kühen bei rund 6% liegt (Abbildung 3). Die überraschend hohen Allelfrequenzen sind einerseits durch ELEGANT bedingt, der nach einer Auswertung von SÖLKNER (1997) der wichtigste Vererber in der österreichischen Braunvieh-Population ist. Andererseits werden durch den starken Einsatz von PRESIDENT und VOGUE (Tabelle 1) die Allelfrequenzen

bei SDM in der nächsten Zeit sicherlich nicht zurückgehen. VOGUE und PRESIDENT waren auch Teststierväter.

▪ **SMA (spinale Muskelatrophie)**

Die Allelfrequenzen für SMA sind sowohl bei den Stieren als auch bei den Kühen in den letzten Jahren deutlich angestiegen (Abbildung 4). Der relativ starke Einsatz von SMA-Trägern lässt auch in nächster Zeit keinen Rückgang erwarten. Zudem scheint auch ein Zusammenhang zwischen SMA und Leistung zu bestehen (Tabelle 2). Zu beachten ist, dass die Sicherheit des SMA-Tests nur bei 90% liegt. Da aber bis auf GORDON alle in Österreich häufig eingesetzten SMA-Trägerstiere auch aufgrund von Nachkommen positiv identifiziert sind, ist die Überschätzung gering.

Abbildung 1: Entwicklung der Allelfrequenzen für Weaver bei Stieren und Kühen der Geburtsjahrgänge 1980 bis 2001

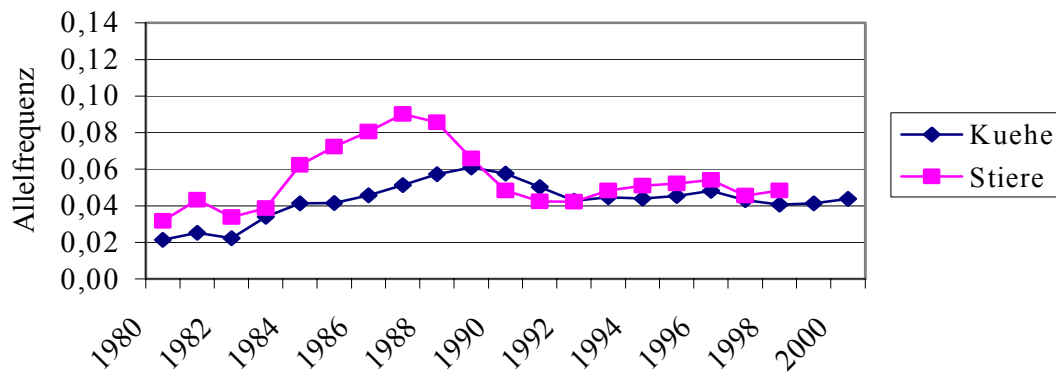


Abbildung 2: Entwicklung der Allelfrequenzen für Spinnengliedrigkeit bei Stieren und Kühen der Geburtsjahrgänge 1980 bis 2001

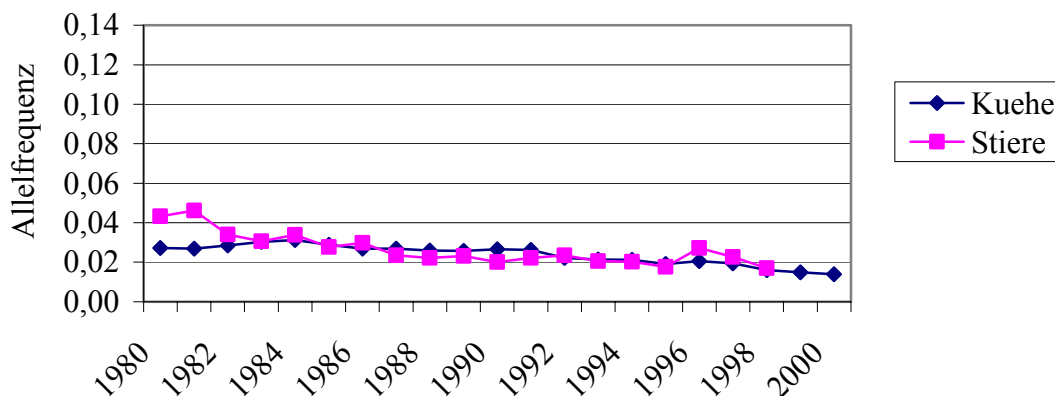


Abbildung 3: Entwicklung der Allelfrequenzen für SDM bei Stieren und Kühen der Geburtsjahrgänge 1980 bis 2001

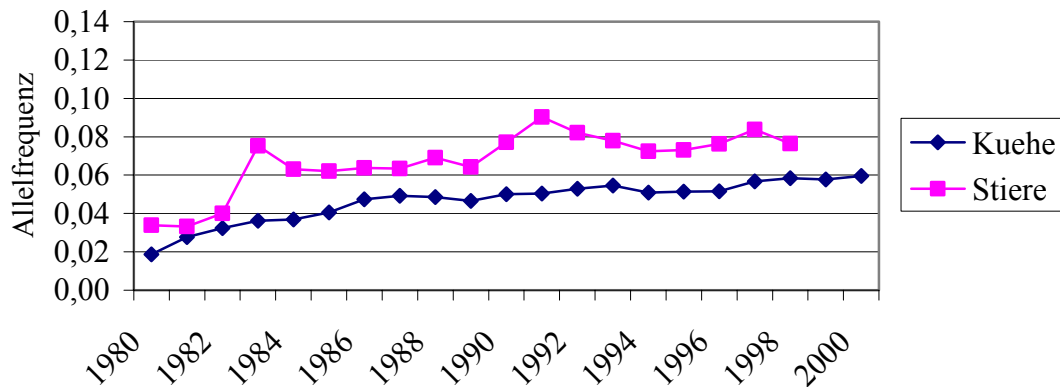
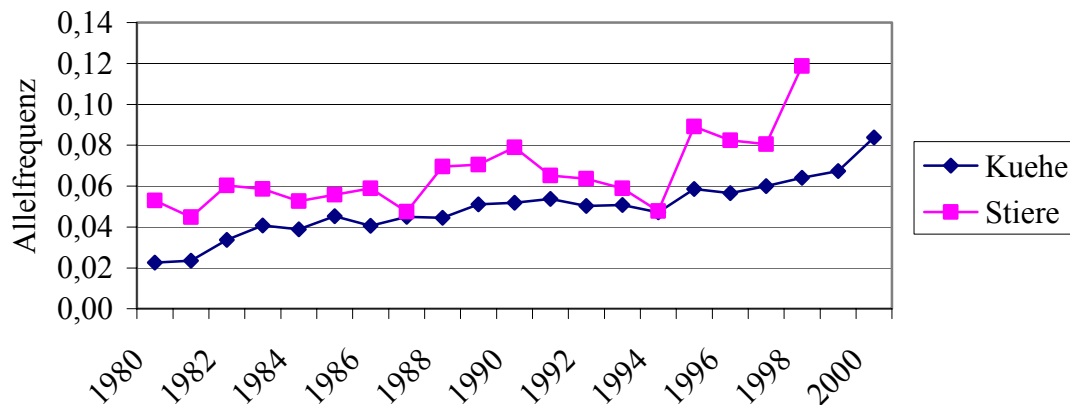


Abbildung 4: Entwicklung der Allelfrequenzen für SMA bei Stieren und Kühen der Geburtsjahrgänge 1980 bis 2001



Bei einer Allelfrequenz von 8% bei den Stieren und 6% bei den Kühen (Beispiel SMA) sind bei 10.000 Nachkommen 48 SMA-Fälle zu erwarten. In der Praxis werden im Allgemeinen aber weniger Fälle beobachtet, was auch von HÖSCHELE und MEINERT (1990) festgestellt wurde. Gründe dafür sind wohl eine unvollständige Erfassung der kranken Kälber oder ein komplexerer Erbgang eines Erbfehlers (z.B. unvollständige Penetranz).

Die Entwicklung der Allelfrequenzen eines Erbfehler wird sehr stark durch den Einsatz der Trägerstiere bestimmt. Aus der Anzahl Besamungen pro Stier in der österreichischen Braunvieh-Population können zukünftige Entwicklungen abgeleitet werden (Tabelle 1). Eine Analyse von FÜRST (2000) zeigt, dass nur 6,5% der Kühe 100% frei von SMA, Weaver und Spinnengliedrigkeit sind.

Tabelle 1: Anzahl Besamungen von Trägerstieren insgesamt und im Zeitraum 1999-2003

IBU-Nummer	Name	GJ	Erbfehler	AnzBS	Anz BS >=99	GZW	MW	Mkg
840000000185301	JETWAY ET	1988	SMA	17.017	7.497	117	114	984
840000000186594	VOGUE	1990	SDM	11.837	4.940	121	112	469
840000000189181	DENMARK	1992	SMA	8.236	8.236	119	117	521
276002000078615	VINEB	1993	SMA	7.777	6.786	121	117	694
840000000191215	PRESIDENT ET	1995	SDM	6.947	6.511	131	118	719
040000308720186	BARAY	1993	WEA	6.500	6.059	106	96	-132
380VI0000116924	GORDON	1990	SMA	3.717	1.435	117	128	742
840000000190740	JASPER	1994	SMA	3.116	2.336	125	120	550
840000000177055	WESTLEY	1980	SMA	2.688	7	101	104	-371
840000000183259	RHYTHM	1986	SMA	2.176	335	108	103	19
840000000187531	TOM	1991	SMA	1.925	961	114	105	460
276002000078580	EMSTAR	1993	SMA	1.765	1.665	119	121	881

2.2 Holstein

Die Erbkrankheiten DUMPS, BLAD, Zitruillinämie und Mulefoot sind bereits länger bekannt, spielen aber im Vergleich zu CVM nur mehr eine untergeordnete Rolle. CVM (Complex Vertebral Malformation) wurde im Jahr 2000 aufgrund hoher Totgeburtenraten in Dänemark entdeckt. CVM ist aber auch in anderen Ländern stark verbreitet.

Mittels Gentest wurde festgestellt, dass sich in Deutschland unter den besten 150 geprüften Stieren 19 CVM-Träger befinden. Insgesamt wird die Allelfrequenz bei den KB-Stieren auf 18% geschätzt. Bei den Kühen wird angenommen, dass die Allelfrequenz unter 10% liegt (KONERSMANN et al., 2003). International wird empfohlen, alle Altstiere zu testen und Träger nur limitiert einzusetzen. In Deutschland werden alle Teststiere auf CVM getestet. Da keine Daten zur Verfügung standen, war es nicht möglich, die Situation in Österreich zu analysieren.

2.3 Fleckvieh, Pinzgauer, Grauvieh

Missbildungen wie Unterkieferverkürzungen bzw. -verlängerungen, Zwergwuchs, etc. treten auf. Von den aktuellen Fleckvieh-Besamungsstieren sind keine als Träger von Erbkrankheiten bekannt. Eine ähnliche Situation besteht bei Pinzgauer und Grauvieh. Bei Pinzgauer kommt vereinzelt der Erbfehler Rolllid vor, bei Grauvieh die Robertsonsche Translokation.

3. Zusammenhang Erbfehler und Leistung

Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Erbfehler und Leistung besteht, ist entscheidend für die Vorgangsweise bei der Erbfehlerbekämpfung. Wenn kein Zusammenhang besteht, so ist zu erwarten, dass die Allelfrequenz auch ohne gezielte Maßnahmen im Zuchtprogramm stabil bleibt. Für einen Zusammenhang spricht, dass die Allelfrequenzen bei Stieren und Kühen, die gleich hoch sein müssten, bei SMA und SDM bei den Stieren höher sind als bei den Kühen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass Tiere mit heterozygotem Genotyp (Aa) besser dem Zuchtziel entsprechen.

HOESCHELE und MEINERT (1990) haben mit Hilfe der Kopplungsanalyse für Weaver festgestellt, dass in neun untersuchten Stierfamilien Trägerkühe im Durchschnitt um 691 kg mehr Milch pro Laktation produzierten als Nicht-Trägerkühe.

Werden die Stiere nach den mit der Allel-Zählmethode geschätzten Trägerwahrscheinlichkeiten für SMA in Gruppen eingeteilt und die durchschnittlichen Zuchtwerte verglichen, so scheint ein Zusammenhang zwischen der Trägerwahrscheinlichkeit und der Leistung zu bestehen (Tabelle 2). Stiere, die frei von SMA sind, liegen mit einem durchschnittlichen GZW von 93 um 12 Punkte unter den Trägerstieren.

Tabelle 2: Geschätzte Trägerwahrscheinlichkeit für SMA und durchschnittliche Zuchtwerte der Stiere

	Trägerwahrscheinlichkeit der Stiere in %				
	0	0-25	25-50	50-75	100
GZW	93	98	98	104	105
MW	91	96	96	101	102
Mkg	-326	-145	-116	136	132
F%	0,021	0,013	-0,003	-0,023	-0,006
E%	0,012	0,003	-0,010	-0,046	-0,027

Es gibt wesentlich mehr Topstiere mit SMA als mit Weaver und Spinnengliedrigkeit (Tabelle 3). Wird die Anzahl Träger mit einem GZW über 110 mit der Gesamtzahl der Topstiere in der Gesamtzuchtwertliste Österreich-Deutschland verglichen, so ist ersichtlich, dass es Alternativen zum Einsatz der Träger gibt.

Tabelle 3: Zusammenhang bekannte Träger und Zuchtwerte (MW) beim Braunvieh

Erbfehler	Träger im Pedigree AUT	>100	>110	>120
Weaver	59	15	3	1
Spinnengliedrigkeit	17	4	-	-
SDM	13	6	4	-
SMA	44	20	11	5

Aufgrund unterschiedlicher Zuchtstrategien gibt es für SDM und SMA auch große Unterschiede in den Trägerwahrscheinlichkeiten zwischen den Zuchtverbänden. Die durchschnittliche Trägerwahrscheinlichkeit für SMA liegt bei 11%. Innerhalb der Zuchtverbände variieren sie zwischen 2% und 22%. Ähnlich ist die Situation für SDM. Der Durchschnitt beträgt 14%, bei einer Variationsbreite von 10% bis 20%.

4. Mögliche Strategien im Zuchtprogramm und Auswirkungen auf den Zuchtfortschritt

Bevor eine Entscheidung über die Vorgangsweise bei der Erbfehlerbekämpfung getroffen werden kann, müssen die aktuelle Situation, die Entwicklung der Erbfehler und die ökonomischen Auswirkungen bekannt sein. Eine Entscheidung über die Maßnahmen muss unter Beachtung der tierschutzrelevanten, züchterischen und ökonomischen Gesichtspunkte gefällt werden.

Es werden die Maßnahmen und züchterischen Auswirkungen von drei Strategien diskutiert:

- Erbfehler ausmerzen
- Erbfehler kontrollieren/begrenzen
- Erbfehler überwachen

Strategie Merzung

Diese Strategie verfolgt das Ziel, die Allelfrequenz des Erbfehlers abzusinken bzw. zu eliminieren. Dazu müssen Trägartiere konsequent von der Zucht ausgeschlossen werden. Solange die Altstiere nicht schon als Teststiere getestet wurden, müssen auch alle Altstiere getestet werden (Voraussetzung: Gentest existiert) und Samen von Trägstieren vernichtet werden. Ebenso müssen alle potentiellen Teststiere einem Gentest unterzogen und alle Träger ausgeschlossen werden. Weiters werden keine Träger als Teststierväter eingesetzt. Teststiermütter werden getestet, wenn Vater oder Muttersvater ein Träger ist. Eine Trägerin wird nicht eingesetzt. Gibt es für einen Erbfehler keinen Gentest, so sind alle Tiere (Teststiere, Altstiere, Teststierväter und Teststiermütter), deren Vater ein Anlageträger ist, von der Zucht auszuschließen.

Im Rahmen eines Forschungsprojektes wurde mit dem Computerprogramm ZPLAN die Populationsstruktur beim Braunvieh in Österreich modelliert (EGGER-DANNER et al.(2000)). Aufbauend auf diesen Annahmen wurden Modellrechnungen für Erbfehlerstrategien durchgeführt. Würden alle männlichen Träger von der Zucht ausgeschlossen, so sind das bei SMA (Allelfrequenz 8%) 15 % der Teststiere, der Altstiere und Teststierväter. Bei den Teststiermüttern wurde von einer Allelfrequenz von 6% ausgegangen und daher 10% der Teststiermütter von der Zucht ausgeschlossen.

Diese Maßnahmen bewirken eine geringere Selektionsintensität bei den Teststiermüttern, den Teststieren, den Altstieren und den Teststiervätern. Auf der Kostenseite kommt es zu einer geringfügigen Erhöhung (40 € pro Test). Beim monetären Zuchtfortschritt ist bei dieser Strategie und dieser Ausgangssituation mit einem Rückgang von 2,7 % pro Jahr zu rechnen. Bei den Kosten ist keine Auswirkung zu erkennen, da Testkosten von 40 € pro Jahr auf die Population verteilt, unbedeutend sind. Bezogen auf 20 Jahre und die Gesamtpopulation reduziert sich der Züchtungsgewinn pro Kuh von 9,53 € auf 7,90 €. Neben dem Rückgang des Zuchtfortschritts pro Jahr und des Züchtungsgewinns ist bei vollständigem Ausschluss auch mit einem Rückgang der genetischen Variabilität zu rechnen. Zudem wird auf wertvolle Gene von Anlagenträgern in der Zucht verzichtet.

Strategie Kontrolle/Begrenzung

Diese Strategie stellt einen Mittelweg dar. Das Ziel ist, die Allelfrequenz zu stabilisieren und einen Anstieg zu verhindern. Im Vergleich zur Strategie Merzung werden auch hier alle Altstiere und Teststiere getestet. Die besten Tiere werden jedoch zur Zucht eingesetzt. Damit wird der Verlust von erwünschten Eigenschaften, die möglicherweise mit dem Defektgen vererbt werden, vermieden. Durch kontrollierte Anpaarung von Trägartieren kommt es auch für den Züchter zu einer ökonomischen Schadensbegrenzung. Die Kennzeichnung und Veröffentlichung der Trägartiere ist jedoch die Voraussetzung dafür. Eine wesentliche Maßnahme, um die Ausbreitung des Erbfehlers zu verhindern, ist der limitierte Einsatz von Trägstieren sowohl im breiten KB-Einsatz als auch als Teststiervater.

Zuchtplanungsrechnungen zeigen, dass bei Anwendung dieser Strategie im Zuchtprogramm „Braunvieh AUSTRIA“ mit einem Rückgang des monetären Zuchtfortschritts von 1,3% pro Jahr zu rechnen ist. Es wurde unterstellt, dass von den Trägern nur die 5% besten Teststiere, Altstiere, Teststierväter und Teststiermütter eingesetzt werden.

Strategie Überwachung

Für eine Population, in der kaum Erbkrankheiten bekannt sind, oder bei Erbfehlern mit sehr niedriger Allelfrequenz (z.B. Spinnengliedrigkeit), ist die Strategie der Überwachung wichtig. Primäres Ziel ist das Entdecken von unbekanntem Erbfehlern, aber auch das Monitoring der Entwicklung von derzeit unbedeutenden Erbkrankheiten. Wesentlich ist die Erfassung, Kennzeichnung und Veröffentlichung der Trägertiere. Um den Anstieg der Allelfrequenz eines bereits existierenden Erbfehlers zu vermeiden, ist zu empfehlen, Stiere vor dem Zweiteinsatz zu testen. Voraussetzung dafür ist ein entsprechender molekulargenetischer Test.

5. Erfassung und Kennzeichnung

Die Erfassung von Missbildungen in der Nachzuchtprüfung ist die Voraussetzung, um neue Erbkrankheiten erkennen zu können. Grundsätzlich sind Erbfehler schwierig zu erfassen, da viele Missbildungen auch durch Umwelteffekte bedingt sein können. Bei Aborten wird oftmals ein Fruchtbarkeitsproblem angenommen.

Die Voraussetzung für die Erfassung ist ein funktionierendes Meldesystem. Jeder Züchter muss wissen, wie eine korrekte Meldung von Missbildungen (d.h. mögliche Erbfehler) zu erfolgen hat. Anreize erhöhen die Bereitschaft, Missbildungen zu melden. Beim Tiroler Braunviehzuchtverband werden z.B. derzeit 150 € für ein Kalb mit identifiziertem Erbfehler bezahlt. Generell sind in Österreich alle Missbildungen dem Kontrollorgan des LKV zu melden, der sie im RDV (Rinderdatenverbund) unter dem Merkmal "Kalbung_Kalb_Anomalie" erfasst. Weiters werden Missbildungen an Zuchtverbände und Besamungsstationen gemeldet, die ergänzende pathologische Untersuchungen veranlassen. Zu diskutieren ist, ob es nicht sinnvoll wäre von allen Tieren mit Missbildung Gewebeproben zu nehmen. Bei vollständiger Erfassung können durch Auswertungen pro Stier und die ergänzenden Untersuchungen neue Erbkrankheiten entdeckt werden. Wurde ein Tier als Träger einer Erbkrankheit identifiziert, so ist es wichtig, dass es gekennzeichnet wird.

Aufgrund des starken internationalen Samenaustausches muss es eine international einheitliche Kennzeichnung geben und die Informationen aus den verschiedenen Ländern müssen auch allen Züchtern zugänglich sein. Ein Vorreiter ist das Braunvieh mit einer gemeinsamen Datenbank in der Schweiz. Der breite Einsatz von Trägertieren kann nur vermieden werden, wenn diese Informationen auch in Stierkatalogen, der Zuchtwert-Datenbank (Internet) etc. veröffentlicht werden.

6. Zusammenfassung

Wichtig ist die Kenntnis der Situation der Erbfehlerproblematik in einer Population und deren Entwicklung. Nur dadurch kann vermieden werden, dass sich einzelne Erbfehler unkontrolliert sehr schnell in der Population ausbreiten können. Weiters ist wesentlich, dass die Trägertiere gekennzeichnet und die Informationen veröffentlicht werden. Dann kann der Züchter seine Kühe kontrolliert anpaaren und dadurch den wirtschaftlichen Schaden begrenzen. Das Entdecken neuer Erbfehler ist nur über eine vollständige Erfassung der Missbildungen möglich. Es liegt an der Mitarbeit der Züchter, alle Missbildungen zu melden, aber auch in der Verantwortung der Zuchtorganisationen, Maßnahmen im Zuchtprogramm zu setzen und die Informationen den Züchtern zur Verfügung zu stellen.

7. Literatur

- ALLAIRE, F., LUCAS, J., SECRIST, N., 1982: Estimation of Frequency for Recessive Genes Based on known Ancestral Genotypes. *J. Dairy Sci.*, 65:396-403.
- EGGER-DANNER, CH., GIERZINGER, E., WILLAM, A., SÖLKNER, J., 2000: Zuchtplanung und Optimierung der Zuchtprogramme für die Rassen Fleckvieh und Braunvieh. Forschungsbericht im Auftrag des BM:LFUW, Arbeitsgemeinschaft österreichischer Fleckviehzuchtverbände; Arbeitsgemeinschaft österreichischer Braunviehzüchter.
- FÜRST, C., 2000: Analyse der Erbfehlersituation. Vortrag beim 2. Arbeitsseminar „Braunvieh“ im Rahmen des Forschungsprojektes Zuchtplanung und Optimierung der Zuchtprogramme für die Rassen Fleckvieh und Braunvieh. Salzburg, 23/24. Februar, 2000.
- KONERSMANN, Y., WEMHEUER, W., BRENIG, B., 2003: Herkunft, Verbreitung und Bedeutung des CVM-Gendefekts in der Holstein-Friesian-Population. *Züchtungskunde*, 75, S 9-15.
- HERZOG, A., 1991: Bedeutung von Erbfehlern in der Besamungszucht. *Der Tierzüchter* 1991, 397-399.
- HOESCHELE, I., MEINERT, T., 1990: Association of Genetic Defects with Yield and Type Traits: The Weaver Locus Effect on Yield. *J. Dairy Sci.*, 73: 2503-2515.
- LIDAUER, M., 1992: Schätzung der Letalgenfrequenz für spinale Muskelatrophie, Spinnengliedrigkeit und Weaver-Syndrom beim österreichischen Braunvieh und mögliche Maßnahmen. Diplomarbeit Universität für Bodenkultur Wien.
- SATTLER, C., 2001: CVM: Putting it in perspective. *Selections Dairy Newsletter*, Ausgabe Herbst 2001, S.6.
- SÖLKNER, H., 1997: Zwei Drittel mit Elegant-Blut. *Rinderzucht Braunvieh* Nr. 3/97

Seminar der Zentralen Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter



Organisiert in Zusammenarbeit mit:

ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Universumstraße 33/8, A-1200 Wien



Institut für Nutztierwissenschaften
Universität für Bodenkultur
Gregor Mendel Straße 33, A-1180 Wien



Gefördert aus Mitteln des BMLFUW:



Medieninhaber und Herausgeber:

Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (ZAR)
Universumstraße 33/8, 1200 Wien
im Rahmen des Genetischen Ausschusses

DVR: 0514080

Für den Inhalt verantwortlich:

Die jeweiligen Autoren

Redaktion:

Dr. Christian Fürst und Dr. Christa Egger-Danner, ZuchtData

Druck: Agrarmarkt Austria, Dresdnerstraße 70, 1200 Wien