

Ist der Megaoesophagus-Test beim Weissen Schweizer Schäferhund (Berger Blanc Suisse) aussagekräftig?

A. Kehl, C. Schelling

Ist der Megaoesophagus-Test beim Weissen Schweizer Schäferhund (Berger Blanc Suisse) aussagekräftig?

A. Kehl¹, C. Schelling²

¹Laboklin GmbH & CO.KG, Bad Kissingen, Deutschland; ²Forschungsplattform AgroVet-Strickhof, Vetsuisse-Fakultät Zürich, Universität Zürich, Lindau, Schweiz

<https://doi.org/10.17236/sat00460>

Eingereicht: 11.11.2024
Angenommen: 13.05.2025

Zusammenfassung

Gen-Tests spielen bei der Bekämpfung von monogenen Erkrankungen eine zentrale Rolle, weil sie für jeden untersuchten Hund einen Genotyp liefern und damit eine sichere Selektion der genetisch weniger belasteten Tiere erlauben. Für einige komplex vererbte Erkrankungen und Anomalien sind sogenannte Risiko-Tests zur Unterstützung der Selektion verfügbar. Diese Tests beruhen auf der Untersuchung von DNA-Sequenzvarianten, die den Trägern ein höheres Risiko für eine Erkrankung oder Anomalie übertragen. Der Nutzen eines Risiko-Tests für den kongenitalen idiopathischen Megaoesophagus (CIM-Test), der für den Deutschen Schäferhund entwickelt wurde, wurde für die Anwendbarkeit bei der eng verwandten Rasse der Weissen Schweizer Schäferhunde untersucht. Die Resultate zeigten, dass der CIM-Test bei dieser Rasse zur Selektion nicht geeignet ist und wahrscheinlich zu keiner Reduktion der Prävalenz führt, sondern nur die genetische Variabilität in der Population negativ beeinflusst. Besitzer und Züchter sollten dementsprechend informiert werden.

Schlüsselwörter: Kongenitaler idiopathischer Megaoesophagus, Risiko-Test, MCHR2 Gen, Weisse Schweizer Schäferhunde, Berger Blanc Suisse

Is the megaesophagus test valid for White Swiss Shepherds (Berger Blanc Suisse)?

Gene tests play an important role for controlling monogenic diseases because they reveal a genotype for each tested dog and thereby allow for the selection of animals with a lower genetic burden. For some complex inherited diseases and anomalies so called risk-tests are available and may support the selection of breeding animals. They analyze DNA-sequence variants which render a higher risk for carriers to develop a disease or anomaly. The usefulness of a risk-test for congenital idiopathic megaesophagus (CIM-test) in German shepherds was analyzed in the closely related breed of White Swiss shepherds. The results showed clearly that the CIM-test in this breed is almost not informative, and a selection would probably not reduce the prevalence but only lower the genetic variability. Breeders and owners should be informed accordingly.

Keywords: Congenital idiopathic megaesophagus, risk-test, MCHR2 gene, White Swiss shepherd, Berger Blanc Suisse

Kurzmitteilung

Die Minimierung der Inzucht und die Kontrolle von Erbkrankheiten stehen seit langem im Fokus der Hundezucht. Dabei spielen Gen-Tests bei der Bekämpfung von monogenen Erkrankungen eine zentrale Rolle, weil sie für jeden untersuchten Hund einen Genotyp liefern und damit eine sichere Selektion der genetisch weniger belasteten Tiere erlauben. Werden die Test-Resultate in der Paarungsauswahl optimal umgesetzt, sollten keine von der Erkrankung betroffenen Welpen mehr geboren werden. Viele Erkrankungen und Anomalien mit einem genetischen Hintergrund werden aber komplex vererbt und folgen nicht einem einfachen Erbgang nach Mendel. Das heisst, dass eine unbekannte Anzahl von Genen und eventuell auch die Umwelt an der Entstehung der Erkrankung oder der Anomalie beteiligt sind. Für einige dieser Probleme sind sogenannte Risiko-Tests verfügbar. Diese Tests beruhen auf der Untersuchung von DNA-Sequenzvarianten, die den Trägern ein höheres Risiko für eine Erkrankung übertragen. Die gemeinsame Vergangenheit der Deutschen Schäferhunde und

der Weissen Schweizer Schäferhunde zeigt sich in gesundheitlichen Problemen, die in beiden Rassen vorkommen. Ein Beispiel dafür ist der kongenitale idiopathische Megaoesophagus (CIM), der auch als Speiseröhrenerweiterung bekannt ist und in der Datenbank Online Mendelian Inheritance in Animals unter <https://omia.org/OMIA000631/9615> zu finden ist. Die Ursache des CIM ist nicht genau geklärt und es gibt weitere Formen des Megaoesophagus, auf die in dieser Kurzmitteilung nicht eingegangen wird.² Beim Vorliegen eines CIM wird der Transport der Nahrung durch die Speiseröhre in den Magen erschwert und das Verbleiben der Nahrung in der Speiseröhre kann diese ausdehnen. Mit ca. vier Wochen zeigen betroffene Welpen typische Symptome wie Husten und Regurgitation. Unter Umständen kann ein betroffener Welpen in aufrechter Position erfolgreich gefüttert werden und muss nicht euthanasiert werden. Der CIM zeigt eine grosse phänotypische Variation und wahrscheinlich werden Welpen mit sehr geringgradigen Veränderungen übersehen. Bereits 2006 zeigte eine Forschungsgruppe mit Hilfe einer komplexen Segregationsanalyse in einem Datenmaterial mit über 5000

Ist der Megaoesophagus-Test beim Weissen Schweizer Schäferhund (Berger Blanc Suisse) aussagekräftig?

A. Kehl, C. Schelling

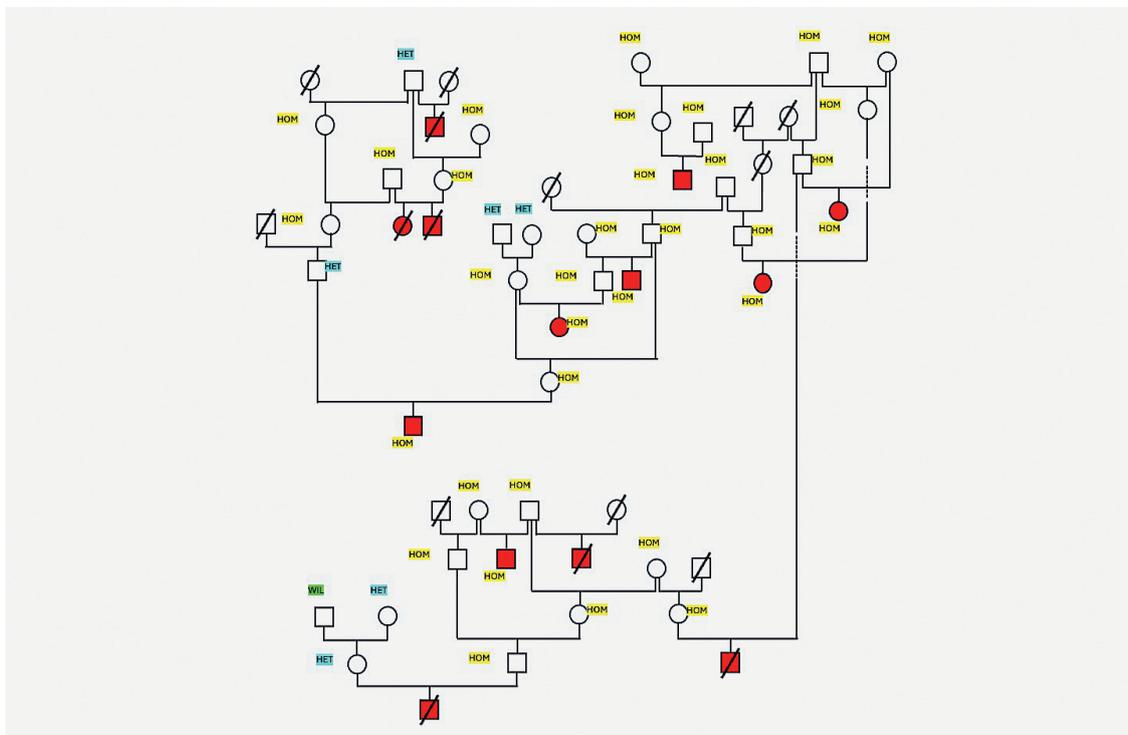


Abbildung 1: Teilpedigree der Weissen Schweizer Schäferhunde. Die Symbole Kreise und Quadrate bezeichnen Hündinnen bzw. Rüden. Mit einem Schrägstrich durchgestrichene Symbole zeigen Hunde, die nicht untersucht werden konnten. Rote Kreise und Quadrate bezeichnen von kongenitalem idiopathischen Megaoesophagus (CIM)-betroffene Hunde. WIL (grün), HET (blau) und HOM (gelb) bezeichnen die Testresultate für die drei unterschiedlichen Genotypen ohne Risikovariante, heterozygot für die Risikovariante bzw. homozygot für die Risikovariante. Es ist augenfällig, dass sehr viele für die Risikovariante homozygote Hunde nicht von CIM betroffen waren und dass kein Elternteil eines von CIM betroffenen Hundes selbst von CIM betroffen ist.

Ist der Megaoesophagus-Test beim Weissen Schweizer Schäferhund (Berger Blanc Suisse) aussagekräftig?

A. Kehl, C. Schelling

Deutschen Schäferhunden, dass diese Anomalie einen genetischen Hintergrund hat und dass ein Hauptgen zusammen mit einer polygenen Komponente die Vererbung am besten erklären konnte.³ Tsai und Mitarbeiter versuchten mit genomweiten Assoziationsstudien Regionen im Genom zu identifizieren, die mit CIM assoziiert sind.⁵ Neben Chromosom 12 fanden sie auf 7 weiteren Chromosomen mögliche mit CIM assoziierte Regionen. Diese Beobachtung wurde bestätigt und nach einer genomweiten Assoziationsstudie mit Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) wurde eine mit CIM assoziierte Region auf Chromosom 12 des Hundes identifiziert.¹ In dieser Region liegt das Gen für den Melanin Concentrating Hormone Receptor 2 (*MCHR2*), das ein überzeugendes positionelles Kandidatengen ist, weil es an der Regulierung der gastrointestinalen Motilität beteiligt ist und höchstwahrscheinlich dem von Leighton und Mitarbeitern propagierten Hauptgen entspricht. Im Intron 1 dieses Gens liegt ein polymorpher Minisatellit (engl. Variable Number of Tandem Repeats-VN-TR), dessen Wiederholungsmotiv 33 Basenpaare lang ist. Die Allele dieses Minisatelliten sind unterschiedlich stark mit CIM assoziiert und deren Analyse bildet die Grundlage des Risiko-Tests für CIM beim Deutschen Schäferhund, der mit einer Sicherheit von ca. 75 % aufgrund der Genotypen der Risikovariante und des Geschlechts eines Hundes eine Voraussage machen kann, ob ein Hund von CIM betroffen sein wird oder nicht. Man vermutet, dass das Allel 1, welches das höchste Risiko für CIM überträgt, die Expression des *MCHR2* negativ beeinflusst.¹

Mit der vorliegenden Arbeit sollte abgeklärt werden, ob der CIM-Test, der für den Deutschen Schäferhund entwickelt wurde, auch bei den Weissen Schweizer Schäferhunden als Selektionshilfe von Nutzen sein kann. Damit können Besitzer und Züchter dieser Rasse durch die Tierärzteschaft kompetent beraten werden.

Die 40 untersuchten Hunde (20 Rüden und 20 Hündinnen) waren durch den Bundesverein für Weisse Schäferhunde (BVWS e.V.) in Deutschland oder durch die Gesellschaft

für Weisse Schäferhunde Schweiz (GWS Schweiz) registriert worden. Sieben von CIM betroffene Hunde (2 Rüden und 5 Hündinnen), sowie 33 eng verwandte nicht von CIM betroffene Zuchttiere (18 Rüden und 15 Hündinnen) wurden für den Test ausgewählt (Abbildung 1). Die DNA dieser Hunde wurde mit einem kommerziellen Kit (Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kit, Kat. Nr. 69504) aus frischen EDTA-Blutproben isoliert und an die Laboklin GmbH & Co.KG in Bad Kissingen (Deutschland) geschickt und getestet (CIM-Leistungs-ID: 8781).

Die CIM-Prävalenzen bei den Weissen Schweizer Schäferhunden des BVWS e.V. und der GWS Schweiz sind mit <0,5 % bzw. <1 % sehr tief. Trotzdem wurde untersucht, ob der CIM-Test als Grundlage zur Selektion beim Weissen Schweizer Schäferhund eingesetzt werden könnte. Denn es muss unbedingt vermieden werden, dass aufgrund einer Risiko-Variante, die nur einen marginalen Beitrag zur Entstehung einer Erkrankung oder Anomalie beiträgt, selektiert wird.⁴ In einem solchen Fall wird die Prävalenz nur minimal reduziert, aber die genetische Variabilität in der Population unnötigerweise reduziert.

Die Analyse der Testergebnisse (Tabelle 1) zeigte, dass die Mehrheit der Hunde (32) homozygot (++) für das Risiko-Allel mit der stärksten Assoziation zu CIM waren und damit das höchste Risiko hatten CIM zu entwickeln. Sechs Hunde waren heterozygot (N+) und zwei Hunde homozygot frei (NN) von diesem Allel. Einer dieser beiden NN-Hunde ist in der Abbildung 1 nicht eingezeichnet worden, weil er aus einer «fremden» Zuchtlinie stammt. Die Vererbung der Allele entsprach einer Vererbung nach Mendel. Von den Hunden mit dem höchsten Risiko hatten aber nur sieben Hunde (22 %) eine CIM-Diagnose und im Gegensatz zum Deutschen Schäferhund waren Hündinnen häufiger betroffen als Rüden. Fast alle der Eltern der betroffenen Hunde waren ebenfalls homozygot (++) und nicht von CIM betroffen. Wie können die grossen Unterschiede zwischen den Deutschen Schäferhunden und den Weissen Schweizer Schäferhunden erklärt werden? Zum einen könnte der Ver-

Tabelle 1: Kongenitaler idiopathischer Megaoesophagus (CIM) – Status und die Genotypen der Risikovariante nach dem CIM-Test bei 40 untersuchten Weissen Schweizer Schäferhunden.

Genotyp	Hündinnen (20)		Rüden (20)	
	CIM betroffen	nicht betroffen	CIM betroffen	nicht betroffen
Risikovariante: WIL Risiko für CIM gering	0	0	0	2
Risikovariante: HET Risiko für CIM mittel	0	4	0	2
Risikovariante: HOM Risiko für CIM hoch	5	11	2	14

lauf der CIM in den beiden Rassen unterschiedlich sein und bei den Weissen Schweizer Schäferhunden zu mehr subklinischen Fällen führen. Zum anderen könnte die unbekannt polygene Komponente, die bei der Vererbung von CIM eine Rolle spielt, in den beiden Rassen sehr unterschiedlich sein.

Die Resultate zeigten, dass in der jetzigen Situation eine Selektion gegen CIM aufgrund des Tests für die Weissen Schweizer Schäferhunde nicht sinnvoll ist. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass diese Schlussfolgerungen nicht unbedingt auf andere Populationen von Weissen Schweizer Schäferhunden zutreffen müssen.

Ist der Megaoesophagus-Test beim Weissen Schweizer Schäferhund (Berger Blanc Suisse) aussagekräftig?

A. Kehl, C. Schelling

Le test de mégaoesophage est-il valable pour les Bergers Blancs Suisses?

Les tests génétiques jouent un rôle important dans le contrôle des maladies monogéniques car ils révèlent le génotype de chaque chien testé et permettent ainsi de sélectionner les animaux présentant un risque génétique moindre. Pour certaines maladies héréditaires complexes et certaines anomalies, il existe des tests dits « tests de risque » qui peuvent faciliter la sélection des animaux reproducteurs. Ils analysent les variantes de séquences d'ADN qui augmentent le risque de développer une maladie ou une anomalie chez les porteurs. L'utilité d'un test de risque pour le mégaoesophage idiopathique congénital (test CIM) chez les Bergers allemands a été analysée chez une race étroitement apparentée, les Bergers blancs suisses. Les résultats ont clairement montré que le test CIM n'est pratiquement pas informatif pour cette race et qu'une sélection ne réduirait probablement pas la prévalence, mais seulement la variabilité génétique. Les éleveurs et les propriétaires doivent en être informés.

Mots clés: Mégaoesophage idiopathique congénital, test de risque, gène *MCHR2*, Berger Blanc Suisse

Il test del megaesofago è significativo per il Pastore Svizzero Bianco (Berger Blanc Suisse)?

I test genetici svolgono un ruolo importante nel controllo delle malattie monogeniche, poiché rivelano il genotipo per ogni cane testato e permettono di conseguenza di selezionare soggetti con un carico genetico inferiore. Per alcune malattie ereditarie complesse e anomalie sono disponibili i cosiddetti test di rischio, che possono guidare la selezione dei riproduttori. Questi test analizzano varianti della sequenza del DNA che comportano un rischio maggiore per i portatori di sviluppare una malattia o un'anomalia. L'utilità del test di rischio per il megaesofago idiopatico congenito (test CIM) creato per i Pastori Tedeschi, è stata esaminata per valutare la sua possibile applicazione per la razza, strettamente imparentata, del Pastore Svizzero Bianco. I risultati hanno chiaramente dimostrato che il test CIM in questa razza è quasi privo di valore informativo, e una selezione basata su di esso probabilmente non ridurrebbe la prevalenza della malattia, ma diminuirebbe soltanto la variabilità genetica. Allevatori e proprietari dovrebbero essere informati di conseguenza.

Parole chiave: megaesofago idiopatico congenito, test di rischio, gene *MCHR2*, Pastore Svizzero Bianco, Berger Blanc Suisse

Ist der Megaoesophagus-
Test beim Weissen
Schweizer Schäferhund
(Berger Blanc Suisse)
aussagekräftig?

A. Kehl, C. Schelling

Literaturnachweis

- ¹ Bell SM, Evans JM, Evans KM, Tsai KL, Noorai RE, Famula TR, Holle DM, Clark LA: Congenital idiopathic megaoesophagus in the German shepherd dog is a sex-differentiated trait and is associated with an intronic variable number of tandem repeat in Melanin-Concentrating Hormone Receptor 2. *PLoS Genet*, 2022 Mar 10;18(3):e1010044. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010044
- ² Kook, Peter H (2016). Megaösophagus – immer idiopathisch? In: 4. Schweizerische Tierärztetage, Lausanne, 11. Mai 2016 – 13. Mai 2016, ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-124160>.
- ³ Leighton EA, Holle DM, Gaillard C, Dolf G: Complex segregation analysis of megaoesophagus in a large pedigree of German shepherd dogs. *Proceedings, 30th International Conference on Animal Genetics, ISAG 2006, Porto Seguro, Brazil, August 20–25, 2006*. https://www.isag.us/Docs/2006ISAG_Proceedings.pdf (accessed: 25.05.2025)
- ⁴ Mellersh C: DNA testing and domestic dogs. *Mamm Genome*, 2012: 23: 109–123. DOI 10.1007/s00335-011-9365-z.
- ⁵ Tsai KL, Noorai RE, Starr-Moss AN, Quignon P, Rinz CJ, Ostrander EA, Steiner JM, Murphy KE, Clark LA. Genome-wide association studies for multiple diseases of the German Shepherd Dog. *Mamm Genome*, 2012: 23: 203–211. DOI: 10.1007/s00335-011-9376-9

Korrespondenzadresse

Claude Schelling
Forschungsplattform AgroVet-Strickhof
Vetsuisse-Fakultät Zürich, Universität Zürich
Eschikon 27
CH-8315 Lindau
Telefon: +41 79 286 81 32
E-Mail: cschelling@vetclinics.uzh.ch