

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber¹, T. Leuenberger¹, M. Hauser¹, J. C. F. Bousmar², C. Gurtner², F. R. Seefried³, C. Drögemüller¹, J. G. P. Jacinto^{1,4}

¹Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz; ²Institut für Tierpathologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz; ³Qualitas AG, Zug, Schweiz; ⁴Wiederkäuferklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern, Schweiz

<https://doi.org/10.17236/sat00452>

Eingereicht: 25.11.2024
Angenommen: 14.03.2025

Zusammenfassung

In der Rinderrasse Swiss Fleckvieh (SF), die aus Kreuzungen der Rassen Holstein (HO) und Simmental (SI) entstanden ist, waren bislang sechs monogen rezessive Erbfehler bekannt. Dazu gehören zwei Erbkrankheiten, die Thrombozytopathie (TP) und die bovine dilatative Kardiomyopathie (BDCMP), sowie vier sogenannte Fruchtbarkeitshaplotypen, Fleckvieh Haplotyp 1,2,4,5 (FH1,2,4,5). Die *APOB*-assoziierte Cholesterin-Defizienz (CD), eine Erbkrankheit, die in der Rasse HO vor knapp zehn Jahren entdeckt wurde, ist in der Rasse SF bisher nicht bekannt. Die Erbkrankheit Retinitis pigmentosa (RP), die bei homozygoten Trägern einer pathogenen Variante des *RPI*-Gens zu einer fortschreitenden Degeneration der Netzhaut führt, tritt nachweislich bei mehreren europäischen Rinderrassen auf, ist jedoch beim SF ebenfalls noch nicht bekannt.

Die Ziele dieser Studie waren die Bestimmung der Prävalenzen der sechs bereits bekannten Erbkrankheiten und Fruchtbarkeitshaplotypen sowie der CD und der RP, beim SF und den beiden eng verwandten Rassen HO und SI. Zusätzlich wurde die RP in der SF-Population anhand einer Fallserie charakterisiert. Die SNP-Genotypisierungsdaten von über 65 000 Rindern wurden analysiert und daraus die Prävalenzen ermittelt sowie vier *RPI*-homozygot Tiere ausgewählt, um diese klinisch zu untersuchen. Die Defektallelfrequenz für die RP lag beim SF bei 13 % und das bisher nur beim HO beschriebene Defektallel für die CD kommt beim SF mit einer Allelfrequenz von 1,17 % vor. Die weiteren sechs Erbfehler kamen beim SF selten (TP 0,24 %, BDCMP 1,93 %, FH2 0,03 %, FH5 0,02 %) oder gar nicht (FH1, FH4) vor.

Alle vier *RPI*-homozygot SF-Kühe im durchschnittlichen Alter von 7,5 Jahren zeigten ein eingeschränktes Sehvermögen mit individuell unterschiedlichen Ausprägungen. Insgesamt stimmten die klinischen und pathologischen Befunde mit der *RPI*-assoziierten RP überein. Im Verdachtsfall kann eine *RPI*-Genotypisierung die Diagnose RP bestätigen.

Overview of known and new genetic defects and their prevalence in Swiss Fleckvieh cattle

In the Swiss Fleckvieh (SF) cattle breed, derived from crosses between the Holstein (HO) and Simmental (SI) breeds, two inherited diseases, thrombocytopenia (TP) and bovine dilated cardiomyopathy (BDCMP), and four so-called fertility haplotypes, Fleckvieh haplotype 1,2,4,5 (FH1,2,4,5), have been described so far. In addition, the *APOB*-related hereditary disease cholesterol deficiency (CD) has been thoroughly described in the closely related HO breed after its discovery in 2015, but to date it has not been reported in the SF breed. The hereditary disease retinitis pigmentosa (RP), which leads to progressive retinal degeneration in homozygous carriers of a pathogenic variant of the *RPI* gene, has been shown to occur in several European cattle breeds, but has not been described in the SF population.

The aim of this study was to determine the prevalence of the known genetic defects and fertility haplotypes, as well as CD, in SF and the two closely related breeds, HO and SI. We also investigated the prevalence of RP in the SF population and characterised the genetic disease through a case series. To determine the prevalence, the SNP array genotyping data of over 65 000 cattle from the Swiss breeding association database were analyzed and based on those results, four *RPI* homozygous animals were clinically evaluated. The allele frequency of the RP causing allele in SF was 13 % and the CD causing allele, previously described only in HO, was found in SF with an allele frequency of 1,17 %. The remaining six genetic defects occurred in SF either with a low allele frequency (TP 0,24 %, BDCMP 1,93 %, FH2 0,03 %, FH5 0,02 %) or not at all (FH1, FH4).

The four *RPI* homozygous animals with a mean age of 7,5 years old Showed varying degrees of visual impairment. Overall, the clinical and pathological findings were consistent with *RPI*-associated RP. In a suspected case, *RPI* genotyping by genetic testing can confirm the diagnosis of RP. Due to the routine use of SNP genotyping to estimate

Durch die routinemässig für die Zuchtwertschätzung durchgeführte SNP-Genotypisierung sind, zumindest für die aktive Zuchtpopulation, die Erbfehlergenotypen bekannt und können somit entsprechend bei der Anpaarungsplanung berücksichtigt werden. Das Vermeiden von Risikoanpaarungen führt zu einer Verbesserung der Tiergesundheit und des Tierwohls und beugt Tierverlusten und somit wirtschaftlichen Einbussen vor.

Schlüsselwörter: Gendefekt, Rind, rezessive Erbfehler, Fruchtbarkeit, Reproduktionserfolg, Zuchthygiene, Präzisionsmedizin

breeding values, the genotypes of genetic defects are known, at least in the active breeding population, and can therefore be considered before matings. Avoiding risk mating will improve animal health and welfare and prevent animal losses, and therefore economic losses.

Keywords: Hereditary defect, cattle, recessive disorder, fertility, reproductive success, breeding hygiene, precision medicine

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Einleitung

Die Rinderrasse Swiss Fleckvieh (SF) resultiert aus Kreuzungen der Rassen Holstein (HO) und Simmental (SI) und wurde in den 1970er-Jahren von der Swissherdbook Genossenschaft (Zollikofen, Schweiz) als eigenständige Rasse anerkannt.⁷ Das Hauptzuchtgebiet liegt im Kanton Bern sowie in der Nordwestschweiz und nach Braunvieh und HO stellt das SF heute mit gut 65 000 Herdebuchtieren die drittgrösste Rinderpopulation der Schweiz dar.⁶ Die Blutanteile der heutigen SF-Population stammen zu rund 65 % von der Rasse HO und zu 35 % von der Rasse SI.⁷ Beim SF, einer milchbetonten Zweinutzungsrasse, wurde, wie bei vielen anderen Rassen auch, in den letzten Jahren die genom-basierte Zuchtwertschätzung zur Verbesserung verschiedener Merkmale erfolgreich etabliert. Dadurch wird erkannt, wenn ein Zuchttier ein Anlageträger für eine Erbkrankheit ist; Risikoanpaarungen von zwei heterozygoten Tieren können somit vermieden werden. Insbesondere in der heutigen Zucht mit limitiertem Genpool ist dies essenziell, da sich Erbkrankheiten ansonsten unbemerkt in der Population ausbreiten können. Bislang ist das Vorkommen von insgesamt sechs monogen rezessiven Erbfehlern beim SF bekannt, darunter zwei Erbkrankheiten, die hereditäre Thrombozytopathie der Simmentalrasse (TP) und die Bovine dilatative Kardiomyopathie (BDCMP), sowie vier sogenannte Fruchtbarkeitshaplotypen (Fleckvieh Haplotyp 1,2,4,5; FH1,2,4,5) (Tabelle 1).

Die TP wurde 1969 erstmals beim HO und 1980 beim SI in Nordamerika und 2010 schliesslich auch beim Deutschen Fleckvieh als erbliche Blutgerinnungsstörung beschrieben.^{1,2,14,15,33} Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Koagulopathie, die aufgrund einer Thrombozytenfunktionsstörung, zu einer erhöhten Blutungsneigung in Form von spontanen, intermittierenden oder unstillbaren Blutungen führt.^{1,28}

Die in der Schweiz als sogenannte Holstein-Krankheit bekannte BDCMP wurde erstmals 1982 beschrieben, als gehäuftes Auftreten von Herzinsuffizienzen bei Nachkommen aus Red-Holstein-Einkreuzungen, was dem heutigen SF (früher rotes Fleckvieh genannt) entspricht.^{8,16,23} Die Erkrän-

kung manifestiert sich meist im Alter von zwei bis vier Jahren und äussert sich klinisch als hochgradige Rechtsherzinsuffizienz mit tödlichem Ausgang innerhalb kurzer Zeit.^{21,25,29}

Die zugrundeliegende Hypothese für die sogenannten Fruchtbarkeitshaplotypen ist, dass homozygote Tiere aufgrund monogen rezessiver Gendefekte nicht überlebensfähig sind. Mit der Verfügbarkeit genomweiter SNP-Daten konnte das Erbgut nach Haplotypen, gemeinsam vererbten DNA-Abschnitten, durchsucht werden, die reinerbig, also in zwei identischen Kopien, sehr selten oder gar nicht vorkommen.¹⁰ Das Ausscheiden homozygoter Merkmalsträger kann während der Trächtigkeit, als embryonaler Frühtod oder Abort, bei der Geburt als Totgeburt oder lebensschwaches Kalb, oder während der Aufzucht als Kümmerer erfolgen. Die Fruchtbarkeitshaplotypen beim SF werden als Fleckvieh Haplotypen (FH) bezeichnet. Bisher sind die folgenden vier Haplotypen bekannt, die zum Teil mit typischen Manifestationen bei lebend geborenen homozygoten Kälbern auftreten: Fleckvieh Haplotyp 1 (FH1, proportionaler Zwergwuchs), Fleckvieh Haplotyp 2 (FH2, Fanconi-Bickel-Syndrom), Fleckvieh Haplotyp 4 (FH4) und Fleckvieh Haplotyp 5 (FH5) (Tabelle 1). Sie können in reine Reproduktionsstörungen durch embryonalen Frühtod (FH4)²⁴ sowie in subletale Erbkrankheiten mit Reproduktionsstörungen eingeteilt werden, da betroffene homozygote Kälber zwar zum Teil lebend geboren werden, jedoch meist innerhalb der ersten 48 Stunden (FH5)⁵ sterben oder aufgrund von mangelndem Zuwachs verfrüht geschlachtet werden (FH1²⁷, FH2^{4,24}).

Tiere, die für FH1 homozygot sind, zeigen typische Anzeichen für proportionalen Zwergwuchs mit einem geringen Geburtsgewicht von ca. 15 kg und einem schlechten postnatalen Zuwachs, wodurch die Tiere meist früh geschlachtet werden.²⁷

Bei FH2 ist infolge einer Glykogenspeicherkrankheit, die dem Fanconi-Bickel-Syndrom beim Menschen entspricht, die Überlebensrate im ersten Lebensjahr vermindert.⁴ Somit scheiden die betroffenen Tiere, mit in der Regel stark vermindertem Zuwachs, oftmals bereits im Alter von wenigen Monaten aus.²⁴

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Für FH4 wurden bislang keine lebenden homozygoten Tiere dokumentiert, weshalb vermutet wird, dass dieser Genotyp zu einem embryonalen Frühtod führt.²⁴

Auch der bislang nur beim Deutschen Fleckvieh in Bayern für die Zuchtpraxis berücksichtigte FH5 führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem erhöhten Kälberverlust homozygoter Tiere innerhalb der ersten 48 Lebensstunden, da die betroffenen Tiere eine kongenitale Herzinsuffizienz und schwere Leberschäden aufweisen.⁵

Die Cholesterin-Defizienz (CD) wurde erstmals vor knapp zehn Jahren in der internationalen HO-Population beschrieben und führt bei Homozygotie, vereinzelt auch bei Heterozygotie,¹¹ zu einer Malabsorption und einem beeinträchtigten Weitertransport von Futterlipiden im Organismus.^{9,13,18,26}

Betroffene Tiere zeigen typischerweise eine intermittierende, therapieresistente Diarrhö und bei der Blutuntersuchung eine hochgradige Hypcholesterinämie (Tabelle 1).^{12,20}

Die Retinitis pigmentosa (RP) wird durch eine rezessiv vererbte Variante im *RPI*-Gen (OMIA 002029-9913) verursacht und führt zu einer progressiven Retinadegeneration.¹⁹ Diese wurde erstmals 2016 als Erbkrankheit bei mehreren europäischen Rinderrassen und mit einer erhöhten Allelfrequenz beim Normande Rind beschrieben.¹⁹ Nach unserem Wissensstand ist die RP beim SF bisher noch nicht bekannt. Daher war ein Ziel dieser Studie, erstmals die Verbreitung des RP-assoziierten Defektallels im *RPI*-Gen in der SF-Population zu untersuchen und den genauen Erkrankungsphänotyp in einer Fallserie homozygot betroffener SF-Kühe klinisch und pathologisch-anatomisch zu charakterisieren.

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht zur klinischen Präsentation und weiteren Untersuchungen ausgewählter Erbfehler beim Swiss Fleckvieh (SF).

Erbfehlerkategorie	Abkürzung, Gen, OMIA Nummer	Abnorme klinische Befunde	Weitere Befunde und weitere Diagnostik	Referenzen
Erbkrankheit	TP <i>RASGRP2</i> OMIA:002433-9913	reduzierter Allgemeinzustand, blasse Schleimhäute, Epistaxis, Hämatochezie, Hämaturie, Lahmheiten durch subsolare Blutungen, Petechien, grossflächige subkutane Hämatome; persistierende, potenziell letale Blutungen; peripartal, nach kleinen Verletzungen oder operativen Eingriffen	ggr. bis hgr. Anämien, sekundärer Eisenmangel. <u>Pathologie:</u> Hämatome, Blutungen, Ekchymosen (Muskulatur), verfärbte Lymphknoten. <u>Gentest</u>	[1], [2], [28] [31]
	BDCMP <i>OPA3</i> OMIA:000162-9913	bds. gestaute Jugularvenen mit ventrikulärem Puls, ventrale subkutane Ödeme, Tachypnoe bis zur Dyspnoe, ggf. mit Pleural- oder Perikarderguss, Tachykardie, ggf. mit Galopprrhythmus, gedämpften Herztönen und Herzgeräusch (Klappeninsuffizienz), Leistungsintoleranz, Synkopen, Diarrhö, Anorexie	Glutaltest negativ. <u>US:</u> gestaute Leber, Aszites, Dilatation beider Ventrikel. <u>Pathologie:</u> Bestätigung des Herzversagens. <u>Gentest</u>	[8], [23], [25], [29]
	CD <i>APOB</i> OMIA:001965-9913	verminderter Zuwachs, stark reduziertes Körpergewicht, trotz teils vorhandenem Appetit, intermittierende, therapieresistente Diarrhö, selten Neuropathie, vermutlich durch Mangel an Vitamin A und E	hgr. Hypcholesterinämie. <u>Gentest</u>	[9], [12], [13], [18], [20], [26]
Erbkrankheit mit Reproduktionsstörung	FH1 <i>GON4L</i> OMIA:001985-9913	typische Anzeichen für Zwergwuchs: geringes Geburtsgewicht (~15 kg), schlechter postnataler Zuwachs, proportionaler Zwergwuchs, Gesamtkörper zu klein, Proportionen passen zueinander, kraniofaziale Verformungen, Brachygnathia inferior, verlängerter, schmaler Kopf, Strukturveränderungen des Flotzmauls, spinale Verformungen und faltige, überschüssige Haut	<u>Gentest</u>	[17], [27]
	FH2 <i>SLC2A2</i> OMIA:001958-9913	konstanter verminderter Zuwachs (ca. 50% des Normalzuwachses), unterentwickelt, Fanconi-Bickel-Syndrom (beim Menschen entsprechend); erhöhte Glykogenspeicherung in Leber und Niere, Wachstum und Körpergewicht vermindert, PU, PD	Glukosurie <u>US:</u> Hepatomegalie. <u>Gentest.</u>	[4], [24]
	FH5 <i>TRAPPC2L</i>	Tod innert 48h	<u>Pathologie:</u> kongenitale Herzinsuffizienz, schwere Leberschäden. <u>Gentest</u>	[5]
Reproduktionsstörung	FH4 <i>SUGT1</i> OMIA:001960-9913	vermutlich embryonaler Frühtod	<u>Gentest</u>	[24]

Abkürzungen: OMIA = Online Mendelian Inheritance in Animals, TP = Thrombozytopathie, BDCMP = Bovine dilatative Kardiomyopathie, FH1 = Fleckvieh Haplotyp 1, FH2 = Fleckvieh Haplotyp 2, FH4 = Fleckvieh Haplotyp 4, FH5 = Fleckvieh Haplotyp 5, ggr. = geringgradig, hgr. = hochgradig, bds. = beidseits, ggf.= gegebenenfalls, US = Ultraschall, PU = Polyurie, PD = Polydipsie.

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, das aktuelle Vorkommen der sechs bereits beim SF bekannten Erbfehler, die zu Erbkrankheiten und Fruchtbarkeitsstörungen führen, zu evaluieren, sowie erstmals das Vorkommen des bislang nur beim HO stark verbreiteten CD-assoziierten Defektallels im *APOB*-Gen in der SF-Population zu überprüfen.

Material und Methoden

Ethikdeklaration

Die klinischen Untersuchungen in dieser Studie wurden aufgrund spontan aufgetretener Krankheitsfälle durchgeführt. Es wurden keine invasiven Tierversuche durchgeführt und für die Blutentnahmen wurde die folgende Tierversuchsbewilligung, gemäss dem Schweizer Tierschutzgesetz, eingeholt: Bewilligung BE94/2022. Alle Untersuchungen und Blutentnahmen wurden mit dem Einverständnis der Besitzer und gemäss den aktuellen Leitlinien durchgeführt. Die SNP-Array-Genotypen wurden im Rahmen der Routineuntersuchungen der Schweizerischen Rinderzuchtorganisationen für die Schätzung der genomischen Zuchtwerte erfasst. Die dafür notwendige Entnahme von Haarwurzelproben wurde von den Besitzern selbst durchgeführt und unterliegt keinen gesetzlichen Bestimmungen.

Genotypisierungen

Insgesamt wurden SNP-Array-Genotypisierungsdaten von 7603 SF-, 50762 HO- und 8426 SI-Herdebuchtieren berücksichtigt, die zwischen 2020 und 2024 erhoben wurden. Diese Daten wurden mithilfe verschiedener SWISScow SNP-Array-Versionen ermittelt, die seit 2020 in der Schweizer Rinderzucht routinemässig eingesetzt werden und auf der Axiom Microarray Genotypisierungstechnologie basieren. Die Arrays enthalten eine unterschiedliche Anzahl von Markern, einschliesslich derjenigen, die für die genomische Zuchtwertschätzung verwendet werden. Ebenfalls enthalten sind die Marker für zahlreiche Genvarianten, welche monogene, für die Schweizer Rinderzucht relevante, Erbfehler verursachen.

Die Tiere wurden in drei Gruppen (heterozygot, homozygot, frei) eingeteilt. Als heterozygot wurden Tiere mit einer Kopie des jeweiligen Defektallels in ihrem Genom und als homozygot solche mit zwei Kopien bezeichnet. Tiere, die das Defektallel nicht tragen, wurden als frei deklariert. Berücksichtigt wurden für diese Studie die Genotypen von sechs, in der Rasse SF bekannten, rezessiven Erbfehlern (TP, BDCMP, FH1, FH2, FH4, FH5) sowie der vom HO bekannten co-dominant vererbten CD und der beim SF bisher unbekanntem rezessiv vererbten RP.

Zur Bestätigung der SNP-Array-basierten Genotypen für die kausale Variante im *RPI*-Gen wurde die genomische DNA aus EDTA-Blutproben extrahiert und eine PCR-basierte Genotypisierung, wie bereits beschrieben,¹⁹ durchgeführt.

Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen

Basierend auf den Genotypisierungsergebnissen wurden vier *RPI*-homozygote SF-Kühe im Alter von $7,5 \pm 1,5$ Jahren klinisch untersucht. Zwei dieser Tiere (Fälle 1, 2) wurden von den Landwirten aufgrund ihrer visuellen Beeinträchtigungen gemeldet und folglich für eine phänotypische Untersuchung ausgewählt. Die anderen beiden Tiere (Fälle 3, 4) wurden anhand ihres *RPI*-Genotyps, des Standorts des Betriebs und ihrer Verfügbarkeit ausgewählt.

Alle vier Tiere wurden auf dem jeweiligen Betrieb einer klinischen Allgemeinuntersuchung sowie einer ophthalmologischen und einer neurologischen Untersuchung unterzogen. Die Untersuchungsgänge wurden den jeweiligen Umständen vor Ort angepasst und konnten daher teilweise nur eingeschränkt durchgeführt werden.

Fall 2 wurde im Alter von neun Jahren aufgrund der RP bedingten visuellen Einschränkungen geschlachtet und die Augen wurden danach einer makroskopischen sowie einer histologischen Untersuchung unterzogen. Dazu wurden die Augen direkt nach der Schlachtung in einer zehnpromtigen neutralen gepufferten Formalinlösung fixiert. Sie wurden für die histopathologische Untersuchung zugeschnitten, routinemässig verarbeitet und in Paraffinwachs eingebettet. Davon wurden 4 µm dicke Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) standardmässig angefärbt.

Resultate

Unterschiedliche Verbreitung der Erbfehler in den Schweizer SF-, HO- und SI-Populationen

Die jeweilige Genotypverteilung sowie die daraus abgeleiteten Allelfrequenzen für die insgesamt acht in dieser Studie betrachteten Erbfehler sind in Tabelle 2 aufgelistet. Dabei zeigte sich ein populationspezifisch unterschiedliches Vorkommen der jeweiligen Erbfehler. Alle vier berücksichtigten Erbkrankheiten (RP, TP, BDCMP und CD) traten jeweils in allen drei Rassen (SF, HO und SI) mit unterschiedlicher Häufigkeit auf (Abbildung 1).

Am auffälligsten war die vergleichsweise sehr hohe Allelfrequenz von 13,01 % der RP beim SF. Beim HO lag die Allelfrequenz für die RP dagegen nur bei 0,68 % und beim SI gab es mit einer Allelfrequenz von 0,02 % fast keine Träger-tiere. Die zuvor nur in der Rasse HO beschriebene CD war dort mit einer Defektallelfrequenz von 3,97 % nach wie vor recht verbreitet. Beim SF lag die Allelfrequenz mit 1,17 % deutlich höher als beim SI, bei dem die CD mit einer Allelfrequenz von <0.01 % nahezu nicht vorkam. Das ursächliche Allel für die BDCMP trat beim SF mit 1,93 % am häufigsten auf, es war jedoch auch beim HO mit einer

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Tabelle 2: Vorkommen von acht Erbfehlern in den aktuellen Rinderzuchtpopulationen von Swiss Fleckvieh (SF)-, Holstein (HO)- und Simmental (SI)-Rindern in der Schweiz: Genotypverteilung und Häufigkeit der kausalen Defektallele.

Erbfehler	Rasse	Homozygot	Heterozygot	Frei	Defektallelfrequenz (%)
SF					
RP		160	1659	5784	13,01
TP		0	37	7586	0,24
BDCMP		4	290	7409	1,93
CD		1	176	7444	1,17
FH1		0	0	95	0
FH2		0	4	6709	0,03
FH4		0	0	95	0
FH5		0	3	7621	0,02
HO					
RP		3	688	50071	0,68
TP		0	35	50758	0,03
BDCMP		2	615	56397	0,54
CD		29	3979	46784	3,97
FH1		0	0	658	0
FH2		0	15	44907	0,02
FH4		0	0	658	0
FH5		0	0	50801	0
SI					
RP		0	3	8423	0,02
TP		2	317	8110	1,9
BDCMP		0	5	8699	0,03
CD		0	2	8429	<0,01
FH1		0	0	369	0
FH2		0	17	7632	0,11
FH4		0	2	367	0,27
FH5		0	3	8428	0,02

Abkürzungen: RP = Retinitis pigmentosa, TP = Thrombozytopathie, BDCMP = Bovine dilatative Kardiomyopathie, CD = Cholesterin-Defizienz; FH = Fleckvieh Haplotyp, SF = Swiss Fleckvieh, HO = Holstein, SI = Simmental.

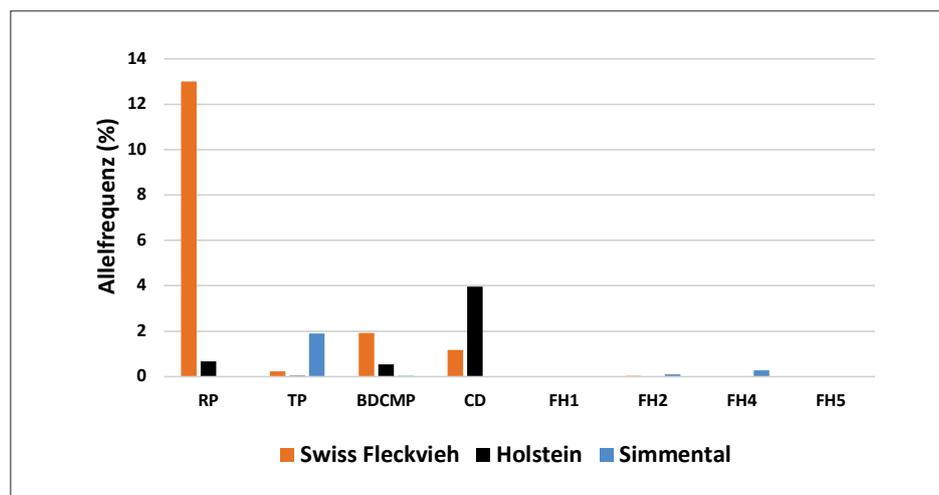


Abbildung 1: Allelfrequenzen von acht Erbfehlern in den aktuellen Swiss Fleckvieh (SF)-, Holstein (HO)- und Simmental (SI)-Rinderzuchtpopulationen in der Schweiz.

Abkürzungen: RP = Retinitis pigmentosa, TP = Thrombozytopathie, BDCMP = Bovine dilatative Kardiomyopathie, CD = Cholesterin-Defizienz, FH1 = Fleckvieh Haplotyp 1, FH2 = Fleckvieh Haplotyp 2, FH4 = Fleckvieh Haplotyp 4, FH5 = Fleckvieh Haplotyp 5.

Allelfrequenz von 0,54% vorhanden. Dies war im Gegensatz zum SI, bei dem BDCMP mit einer Allelfrequenz von 0,03% so gut wie nicht vorkam. Die TP kam beim SI mit einer Allelfrequenz von 1,9% mit Abstand am häufigsten vor und war als Einziger der acht Erbfehler in dieser Rasse deutlich vertreten. Im Gegensatz dazu kamen sowohl beim SF als auch beim HO fast keine TP-Träger vor.

Die vier Fruchtbarkeitshaplotypen waren insgesamt sehr wenig verbreitet, ihre Allelfrequenzen lagen bei allen drei Rassen nahe oder bei null (Abbildung 1). Der FH1 wurde bei den untersuchten Tieren aller drei Rassen nicht festgestellt und einzig der FH2 kam in allen drei Rassen vor (Ta-

belle 2). Beim SF kamen zwei (FH2 und FH5) und beim HO nur einer (FH2) vor. Beim SI hingegen traten drei der vier Fruchtbarkeitshaplotypen (FH2, FH4 und FH5) auf. Mit einer Frequenz von 0,27% beim SI war der FH4, wenn auch sehr selten, insgesamt der am häufigsten vertretene Fruchtbarkeitshaplotyp.

Klinische und pathologisch-anatomische Befunde bei SF-Kühen mit Retinitis pigmentosa (RP)

Alle vier Tiere befanden sich in einem guten Allgemeinzustand und einer guten körperlichen Verfassung. Die Fälle 1 und 2 zeigten beide eine hochgradig progressive Verschlech-

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Tabelle 3: Klinische Befunde bei vier Swiss Fleckvieh (SF)-Kühen mit *RP1*-Gen assoziierter Retinitis pigmentosa (RP).

Fall	Alter	Laktation	Klinische Untersuchung
1	6 J.	4	Drohreaktion: abwesend Pupillarreflex: abwesend, Miosis Hindernisse: Zusammenstoss mit allen Gegenständen Fazit: fast vollständige Blindheit
2	8 J. 10 Mt.	5	Drohreaktion: hgr. reduziert bis fast abwesend links > rechts Pupillarreflex: hgr. reduziert bis fast abwesend, Miosis Hindernisse: Zusammenstoss mit statischen Gegenständen, nimmt Bewegung war Fazit: Sehvermögen stark eingeschränkt
3	7 J. 7 Mt.	6	Drohreaktion: rechts abwesend, links reduziert Pupillarreflex: vorhanden Hindernisse: leichter Zusammenstoss mit Hindernissen, reagiert stark auf Geräusche Fazit: Sehvermögen deutlich eingeschränkt, nicht final beurteilbar
4	7 J.	6	Drohreaktion: reduziert Pupillarreflex: vorhanden Hindernisse: erkennt Gegenstände und verhindert Zusammenstoss, Desorientierung in ungewohnter Umgebung Fazit: Verhalten deutet auf geringe Einschränkungen des Sehvermögens hin

Abkürzungen: J. = Jahre, Mt. = Monate, ggr. = geringgradig, hgr. = hochgradig.

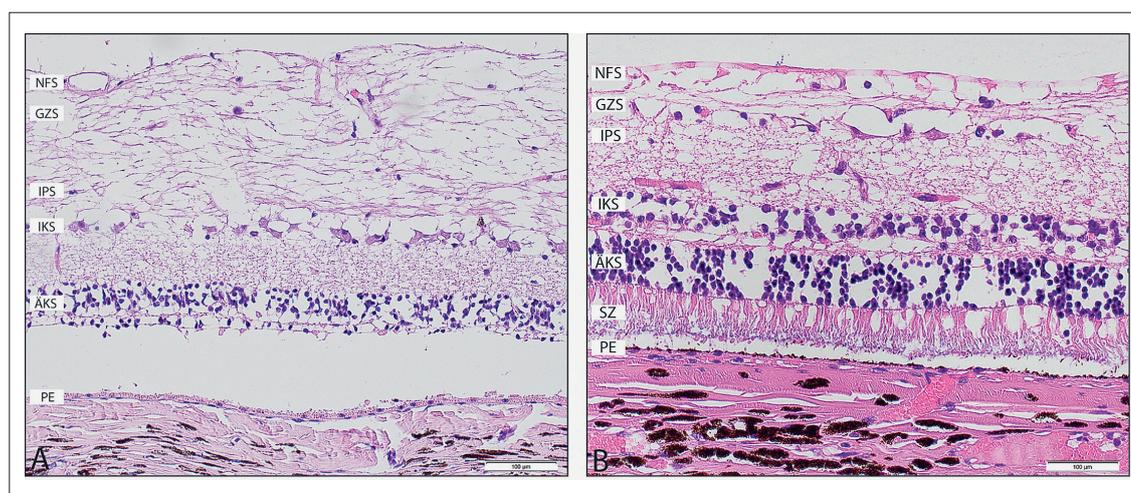


Abbildung 2: Histologische Schnittbilder der Retina einer an Retinitis pigmentosa (RP) erkrankten Swiss Fleckvieh (SF)-Kuh (links, Fall 2) und eines gesunden Auges (rechts, Kontrolltier) (HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung).

A. Läsionale Retina mit hochgradiger Atrophie der Photorezeptoren, der äusseren Körnerzellschicht (ÄKS) und der Ganglionzellschicht (GZS), HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung. **B.** Normale Retina eines Rindes, HE-Färbung, 200-fache Vergrößerung. Abkürzungen: NFS = Nervenfaserschicht (Stratum neurofibrosum), GZS = Ganglionzellschicht (Stratum ganglionare), IPS = Innere plexiforme Schicht (Stratum plexiforme internum), IKS = Innere Körnerzellschicht (Stratum nucleare internum), ÄKS = Äussere Körnerzellschicht (Stratum nucleare externum), SZ = Photorezeptoren (Stäbchen und Zapfen, Stratum neuroepitheliale), PE = Pigmentepithel (Stratum pigmentosum).

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

terung ihres Sehvermögens über den Zeitraum von ca. sechs Monaten. Beide Tiere fielen durch das Kollidieren mit Hindernissen, wie Gegenständen und Zäunen, auf und zeigten laut Vorbericht zu Beginn der Erkrankung eine deutliche Verschlechterung der Sehfähigkeit bei Dunkelheit im Vergleich zu Tageslicht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war die Sehfähigkeit beider Tiere auch bei Tageslicht stark eingeschränkt. Dagegen waren die beiden Fälle 3 und 4 bis zum Untersuchungszeitpunkt nicht durch Einschränkungen des Sehvermögens aufgefallen. Bei keinem der vier Tiere war vorgeschichtlich eine Augenerkrankung bekannt.

Bei der klinischen Untersuchung zeigten alle vier Tiere ein beeinträchtigtes Sehvermögen und eine reduzierte Drohreflexion (Video 1). Diese beiden Symptome kamen bei allen vier Tieren, jedoch in unterschiedlichen Schweregraden, vor und einzelne Tiere zeigten weitere Einschränkungen. Diese individuellen Befunde sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die weiteren ophthalmologischen und neurologischen Untersuchungen waren unauffällig.

Die makroskopische Untersuchung beider, nach der Schlachtung der Kuh 2, entnommener Augen und der umliegenden Weichteile (extraokuläre Muskulatur und Fettgewebe) war unauffällig. Bei der histologischen Untersuchung wurden vergleichbare Veränderungen in beiden Augen gefunden. Mehrere Schichten der Retina zeigten degenerative und atrophische Veränderungen, wie eine diffuse Ausdünnung der Zellschichten (Abbildung 2). Diese Atrophie der Schichten entstand aufgrund von multifokalen degenerativen Veränderungen bei den noch vorhandenen Zellen in den betroffenen Schichten. Die betroffenen Schichten waren die Photorezeptorenschicht (*Stratum neuroepitheliale*), die äussere Körnerzellschicht (*Stratum nucleare externum*) und die Ganglionzellschicht (*Stratum ganglionare*). Diese Veränderungen führten zu der Diagnose einer hochgradigen, diffusen Atrophie der Retina.

Die klinischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen der vier untersuchten SF-Kühe, mit unterschiedlich stark beeinträchtigtem Sehvermögen bis hin zur Blindheit, stimmten mit dem bereits bekannten Wissen über die RP beim Rind überein.

Diskussion

In dieser Studie wird die hohe Prävalenz der zuvor beim SF unbekanntem Erbkrankheit RP mit einer Allelfrequenz von 13% aufgezeigt. Ausserdem wird erstmals das klinische Bild von vier *RPI*-homozygoten an RP erkrankten SF-Kühen, mit visuellen Einschränkungen in unterschiedlichem Ausmass, beschrieben. Zusätzlich konnte erstmalig das Vorkommen der, ursprünglich nur beim HO identifizierten, hereditären Stoffwechselerkrankung CD beim SF nachgewiesen werden. Die Allelfrequenzen der vom Fleckvieh aus Bayern und Österreich

bekanntem vier Fruchtbarkeitshaplotypen (FH1, FH2, FH4 und FH5) sind in allen drei berücksichtigten Schweizer Populationen sehr niedrig und haben daher für die hiesigen Rassen SF, HO und SI nur eine sehr geringe Bedeutung.

In einer retrospektiven Studie aus Deutschland wurden die möglichen Ursachen von hämorrhagischer Diathese bei insgesamt 215 Fällen zwischen 2005 und 2014 untersucht, darunter 195 Tiere der Rasse Deutsches Fleckvieh.³¹ Dabei wurden neun an der *RASGRP2*-assoziierten TP erkrankte Tiere gefunden.³¹ Somit trat diese bekannte hereditäre Koagulopathie in jener Studie als dritt häufigste Ursache für eine hämorrhagische Diathese auf.³¹ Beim SF hat die Erkrankung mit einer sehr niedrigen Allelfrequenz von 0,24% wenig Relevanz in der aktuellen Zuchtpopulation. Das Gleiche gilt für die Rasse HO mit einer noch viel tieferen Allelfrequenz von 0,03%. Beim SI ist dieser Erbfehler mit einer Allelfrequenz von 1,9% hingegen nicht zu vernachlässigen und sollte bei Anpaarungen weiterhin berücksichtigt werden, insbesondere da die TP eine schlechte Prognose hat.¹ In einer 2013 erhobenen Stichprobe von 145 Besamungstieren betrug der Anteil der heterozygoten Trägerstiere für die TP beim Schweizer SI noch 10%.¹

Die Allelfrequenz der BDCMP ist beim HO zwar mit 0,54% nicht besonders hoch, dennoch kommt es vereinzelt zu homozygoten Tieren. Beim SF mit einer deutlich höheren Allelfrequenz von 1,93% treten zahlreiche heterozygote Tiere auf, weshalb dieser Erbfehler in der Rasse gut überwacht werden sollte. Die BDCMP hat bei homozygoten Tieren, aufgrund des progredienten Verlaufs mit letalem Ausgang, eine schlechte Prognose.^{21,25} Im Jahr 2018 waren, in einer Stichprobe von Besamungstieren, noch rund 2% der Stiere der Rassen HO und SF homozygot für die BDCMP.²⁵

Bei den vier, vom Deutschen Fleckvieh bekannten, Fruchtbarkeitshaplotypen sind die Allelfrequenzen bei allen drei hier betrachteten Schweizer Rinderrassen insgesamt sehr niedrig, einige kommen gar nicht vor. Dennoch sind für den FH2 und den FH5 einige heterozygote Tiere bekannt und daher sollten entsprechende Risikoanpaarungen von Anlageträgern vermieden werden. Abschliessend bleibt hier anzumerken, dass für den FH1 und den FH4 die bislang genotypisierten Stichproben noch sehr klein sind und die kausale Genvariante für den FH5 bisher nicht publiziert wurde.

Diese Studie zeigt erstmals, dass sich die seit 2015 bekannte und bisher nur beim HO beschriebene CD auch in der SF-Population verbreitet hat. Die Defektallelfrequenz beim SF liegt bei 1,17% und es wurde auch ein homozygoten Tier mit unbekanntem Phänotyp genotypisiert. Aufgrund der nahen Verwandtschaft des SF zu den Rassen HO und SI und somit gewisser gemeinsamer Vorfahren ist es nicht ungewöhnlich, dass die gleichen Defektallele in allen drei Rassen in unterschiedlicher Häufigkeit auftreten. In der HO-Population ist die CD im Vergleich zum SF, mit einer

Zum Video «Retinitis pigmentosa beim Swiss Fleckvieh»:



Allelfrequenz von 3,97 %, mehr als dreimal so stark verbreitet. Beim SI hat die CD hingegen mit einer Allelfrequenz von <0.01 % nahezu keine Bedeutung. Da bei der CD teils auch heterozygote Tiere erkranken, wenn auch mit etwas abgeschwächten Symptomen, und die Prognose generell schlecht ist, sollte nebst der Vermeidung von Risikoanpaarungen auch die Anzahl an heterozygoten Tieren möglichst klein gehalten werden.^{11,12,20}

In dieser Studie wurde der Phänotyp von vier SF-Kühen, welche homozygot für die RP verursachende *RPI*-Genvariante sind, genauer beschrieben. Bereits in den 1980er-Jahren wurden Fälle von adulten Rindern mit primärer, potenziell genetisch bedingter Retinadegeneration beim HO publiziert.^{3,30} Eine genetische Ursache wurde jedoch erst 2016 in Frankreich bestätigt.¹⁹ Dazu wurde durch eine indirekte Genotypanalyse in der Zuchtpopulation nach einer verringerten Anzahl Tiere mit Homozygotie für bestimmte proteinkodierende Allele gesucht, da eine deutlich verringerte Anzahl an homozygoten Tieren zu einer signifikanten Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht führt.^{22,32} Dies kann als Hinweis auf eine pathogene Genvariante interpretiert werden, die das vorzeitige Ausscheiden homozygoter Tiere erklärt.^{22,32} Nach der Identifizierung der rezessiv vererbten *RPI*-Genvariante als möglicher Auslöser wurde der Phänotyp homozygot betroffener Tiere untersucht, womit ein kausaler Zusammenhang zur RP bestätigt werden konnte. Bezüglich der Verbreitung des Defektallels zeigte sich, dass dieses in mehreren europäischen Rinderrassen, wie dem HO, vorkommt und beim Normande-Rind sogar mit einer erhöhten Allelfrequenz vertreten ist.¹⁹ In der Schweiz liegt die Allelfrequenz für die RP beim HO mit 0,68 % deutlich tiefer als in der Studie aus Frankreich mit 1,8 %.¹⁹ Bei anderen Rinderrassen, SI und Montbéliard, wurde die Genvariante gar nicht nachgewiesen.¹⁹ Die Studie fokussierte sich auf unbekannte, häufig auftretende, mutmasslich pathogene Genvarianten und zeigte, dass ein grosser Anteil der gefundenen Varianten die Entwicklung und Funktion des Nervensystems und der sensorischen Organe, wie Augen und Gehör, betrafen.¹⁹ Als Begründung für dieses Phänomen wurde vermutet, dass Defizite in diesem Bereich einerseits schwieriger zu erkennen und dadurch seltener diagnostiziert werden. Andererseits haben sie für die Produktion und Leistung der Tiere weniger Relevanz als Erkrankungen anderer Organsysteme, wodurch ihnen in der Rinderzucht weniger Bedeutung zugeschrieben wird.¹⁹ Durch die fehlende Überwachung können sich solche Erbkrankheiten unbemerkt in Populationen ausbreiten, wie das Beispiel der RP in der SF-Population zeigt.

Die unterschiedlich stark ausgeprägte Beeinträchtigung des Sehvermögens der vier untersuchten SF-Kühe präsentierte sich gleichermassen bei den bisher beschriebenen *RPI*-homozygoten Normande-Kühen.¹⁹ Dort wurde die unterschiedliche Ausprägung jedoch unter anderem durch das unterschiedliche Alter erklärt, da es sich bei RP um eine

progressive Erkrankung handelt, die sich erst bei Tieren ab einem Alter von 4,5 Jahren manifestierte.¹⁹ Da sich die hier vorgestellten Fälle beim SF alle in einem ähnlichen Alter befanden, sind die verschiedenen starken Ausprägungen vermutlich individuellen genetischen bzw. umweltbedingten Einflüssen zuzuschreiben. Bei der ophthalmologischen Untersuchung zeigten sich Unterschiede zwischen den untersuchten SF- und den Normande-Kühen (Tabelle 3). Unter anderem war der Pupillarreflex bei zwei SF-Kühen (Fälle 1, 2) eingeschränkt. Im Gegensatz dazu, war er bei allen untersuchten Normande-Kühen vorhanden.¹⁹ Die beim Normande-Rind beschriebenen Veränderungen des Fundus konnten beim SF nicht nachgewiesen werden, da eine detaillierte Fundusuntersuchung auf den Betrieben nicht durchführbar war.¹⁹ Die Befunde der pathohistologischen Untersuchung zeigten beim SF, wie zuvor beim Normande beschrieben, eine Atrophie multipler Schichten der Retina.¹⁹ Es gibt somit eine grosse Übereinstimmung der klinischen und histologischen Befunde bei den vier SF-Kühen mit jenen der Normande-Kühe. Abweichungen lassen sich vermutlich mit unterschiedlich weit fortgeschrittenen Krankheitsbildern erklären. Die progressive, nicht-therapierbare Beeinträchtigung des Sehvermögens betroffener *RPI*-homozygoter Tiere stellt insbesondere beim SF in Anbetracht des gehäuften Vorkommens des Defektallels ein grosses Problem dar. Dieses wird dadurch akzentuiert, dass im Sommer viele Tiere gealpt werden. Dort führt das eingeschränkte Sehvermögen, und insbesondere die Blindheit im Endstadium, zu einem massiv erhöhten Verletzungsrisiko im Vergleich zur Haltung in gewohnter Umgebung. Aus diesem Grund werden vermutlich viele dieser Tiere frühzeitig geschlachtet. Ausserdem führt die zunehmende Erblindung bei den betroffenen Tieren zu Unsicherheit und Schreckhaftigkeit.

Bezüglich möglicher Einschränkungen dieser Studie ist zu beachten, dass die klinische Untersuchung des Sehvermögens bei allen Tieren auf den Betrieben und daher unter suboptimalen Bedingungen und teilweise nur eingeschränkt durchgeführt werden konnte. Zudem ist die Beurteilung des Sehvermögens bei Rindern, insbesondere im Feld, eine eher subjektive, individuelle Einschätzung. Alle vier Tiere wurden durch die gleichen Personen untersucht und nach Möglichkeit in mehreren ähnlichen Situationen beurteilt. So wurde jeweils das Verhalten im Freigang, beim Herantreten an Hindernisse sowie im allgemeinen Umgang und während der klinischen Untersuchung beurteilt.

Schlussfolgerung

In dieser Studie wurde festgestellt, dass die zuvor in der Schweiz unbekannte RP beim SF mit einer Allelfrequenz von 13 % relativ häufig vorkommt. Das Krankheitsbild der RP wurde anhand einer Fallserie charakterisiert, um praktizierende Tierärztinnen und Tierärzte bei der Früherken-

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

nung und Diagnose zu unterstützen. Bei Verdachtsfällen mit unbekanntem Genotyp empfiehlt sich eine gezielte *RPI*-Genotypisierung. Trotz der vergleichsweise niedrigen Allelfrequenzen der anderen beiden beim SF bekannten Erbkrankheiten sowie der CD und der vier Fruchtbarkeits-haplotypen gibt es vereinzelt heterozygote Trägartiere in der Zuchtpopulation. Dadurch können sich diese Erbfehler ausbreiten, wenn die individuellen Genotypen bei der Anpaarung nicht berücksichtigt werden. Die Anpaarung heterozygoter Elterntiere kann zu betroffenen homozygoten Nachkommen führen. Um das Tierwohl zu verbessern und wirtschaftliche Verluste zu vermeiden, sollte bei der Zucht auf den Trägerstatus der Tiere geachtet und Risikoanpaarungen vermieden werden. Eine umfassende SNP-Genotypisierung der Zuchtpopulation und eine achtsame Auswahl der Zuchttiere, unterstützt durch Hilfsmittel wie digitale Anpaarungsplanungs-Apps, können dabei helfen, die Ausbreitung bekannter Erbfehler zu verhindern und die Anzahl erkrankter Tiere zu reduzieren.

Danksagung

Die Studie wurde im Rahmen des Projekts SWISScow2.0 finanziell unterstützt. Das Projekt wird von der Arbeitsgemeinschaft Schweizerischer Rinderzüchter (ASR) sowie vom Bundesamt für Landwirtschaft (BLW) gefördert. Wir danken Alex Barenco von der Genossenschaft swissherdbook Zollikofen sowie den vier Landwirtschaftsbetrieben für die Unterstützung.

J.G.P. Jacinto wird von der Fakultären Klinischen Forschungsplattform (FKFP) der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern unterstützt.

Abkürzungen:

RP = Retinitis pigmentosa

TP = Thrombozytopathie

BDCMP = Bovine dilatative Kardiomyopathie

FH = Fleckvieh Haplotyp

CD = Cholesterin-Defizienz

SF = Swiss Fleckvieh

HO = Holstein

SI = Simmental

SNP = single nucleotide polymorphism

Aperçu des défauts héréditaires connus et nouveaux et de leur prévalence chez les bovins Swiss Fleckvieh

Dans la race bovine Swiss Fleckvieh (SF), issue de croisements entre les races Holstein (HO) et Simmental (SI), deux maladies héréditaires, la thrombocytopathie (TP) et la cardiomyopathie dilatée bovine (BDCMP), et quatre haplotypes dits de fertilité, les haplotypes Fleckvieh 1,2,4,5 (FH1,2,4,5), ont été identifiés à ce jour. En outre la déficience en cholestérol (CD), maladie héréditaire liée à l'*APOB*, a été décrite en détail dans la race HO, étroitement apparentée, après sa découverte en 2015, mais elle n'a pas été signalée à ce jour dans la race SF. La maladie héréditaire de la rétinite pigmentaire (RP), qui entraîne une dégénérescence progressive de la rétine chez les porteurs homozygotes d'une variante pathogène du gène *RPI*, a été observée dans plusieurs races bovines européennes, mais n'a pas été décrite dans la population SF.

L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence des maladies génétiques connues et des haplotypes de fertilité, ainsi que de la CD, dans la race SF et les deux races étroitement apparentées, HO et SI. Nous avons également étudié la prévalence de la RP dans la population SF et caractérisé la maladie génétique par une série de cas. Pour déterminer la prévalence, nous avons analysé les données de génotypage SNP de plus de 65 000 bovins provenant de la base de données de l'Association suisse d'élevage et, sur la base de ces résultats, quatre animaux homozygotes *RPI* ont fait l'objet d'une évaluation clinique. La fréquence de l'allèle RP chez SF était de 13 % et l'allèle responsable de la MC, précédemment décrit uniquement chez HO, a été trouvé chez SF avec une fréquence d'allèle de 1,17 %. Les six autres défauts génétiques sont apparus chez les SF avec une fréquence d'allèle très faible (TP 0,24 %, BDCMP 1,93 %, FH2 0,03 %, FH5 0,02 %) ou totalement absente (FH1, FH4).

Les quatre animaux homozygotes *RPI* avaient un âge moyen de 7,5 ans et présentaient des déficiences visuelles à des degrés divers. Dans l'ensemble, les résultats cliniques et pathologiques étaient cohérents avec une RP associée à *RPI*. En cas de suspicion, le génotypage de *RPI* par test génétique peut confirmer le diagnostic de RP. Grâce à l'utilisation systématique du génotypage SNP pour estimer les valeurs d'élevage, les génotypes des défauts génétiques sont connus, du moins dans la population d'élevage active, et peuvent donc être pris en compte avant les accouplements. Éviter les accouplements à risque améliorera la santé et le bien-être des animaux et préviendra les pertes animales et donc les pertes économiques.

Mots clés: Défaut génétique, bovins, variante récessive, fertilité, hygiène de l'élevage, médecine de précision

Panoramica sui difetti genetici recessivi conosciuti e nuovi e sulla loro prevalenza nei bovini di razza Pezzata rossa svizzera

La razza bovina Swiss Fleckvieh (SF) è derivata da incroci tra le razze Holstein (HO) e Simmental (SI). Finora sono stati identificati sei difetti genetici monogenici recessivi. Tra questi, due malattie ereditarie, la trombocitopenia (TP) e la cardiomiopatia dilatativa bovina (BDCMP), oltre a quattro aplotipi di fertilità denominati Swiss Fleckvieh aplotipo 1,2,4,5 (FH1,2,4,5). La carenza di colesterolo (CD), una malattia ereditaria associata al gene *APOB*, è stata scoperta circa dieci anni fa nella razza HO, tuttavia non è stata finora segnalata nella popolazione SF. La retinite pigmentosa (RP), una patologia genetica che porta alla degenerazione progressiva della retina nei portatori omozigoti di una variante patogena del gene *RPI*, è stata riscontrata in diverse razze bovine europee, ma non è stata ancora descritta nella popolazione SF.

Gli obiettivi di questo studio erano di determinare la prevalenza delle sei malattie genetiche già note e degli aplotipi di fertilità, nonché della CD e della RP, nella popolazione SF e nelle due razze strettamente correlate, HO e SI. Inoltre, la RP è stata caratterizzata sia dal punto di vista clinico che patologico nella popolazione SF attraverso un'analisi approfondita di casi clinici. Sono stati analizzati i dati di genotipizzazione SNP di oltre 65 000 bovini per determinare la prevalenza di questi difetti genetici. Sulla base dei risultati ottenuti, sono stati selezionati quattro animali omozigoti per *RPI*. Questi sono stati sottoposti ad un esame clinico. La frequenza allelica del difetto genetico associato alla RP nella popolazione SF è risultata del 13 %, mentre l'allele responsabile della CD, precedentemente descritto solo nella razza HO, è stato identificato nella popolazione SF con una frequenza dell'1,17 %. Gli altri sei difetti genetici erano presenti nella popolazione SF con una frequenza molto bassa (TP 0,24 %, BDCMP 1,93 %, FH2 0,03 %, FH5 0,02 %) o non sono stati rilevati (FH1, FH4).

Le quattro vacche SF, omozigoti per *RPI* e con un'età media di 7,5 anni che sono state clinicamente esaminate, mostravano deficit visivi di diversa entità. Complessivamente, i risultati clinici e patologici erano coerenti con la RP associata a *RPI*. In caso di sospetto clinico, la genotipizzazione per *RPI* può confermare la diagnosi di RP. Grazie alla genotipizzazione SNP di routine utilizzata per la stima dei valori genetici nella selezione bovina, i genotipi relativi ai difetti genetici sono noti almeno nella popolazione attivamente allevata e possono essere considerati nella pianificazione degli accoppiamenti. Evitare accoppiamenti a rischio migliora la salute e il benessere degli animali, prevenendo perdite e riducendo i danni economici.

Parole chiave: difetto genetico, bovini, malattie ereditarie recessive, fertilità, igiene dell'allevamento, medicina di precisione

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Literaturnachweis

- 1 Aebi M, Wiedemar N, Drögemüller C, Zanolari P: Hereditäre Thrombozytopathie beim Simmental Rind. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2016; 158(2): 102–108. doi: 10.17236/sat00050
- 2 Boudreaux MK, Schmutz SM, French P S: Calcium Diacylglycerol Guanine Nucleotide Exchange Factor I (CalDAG-GEFI) Gene Mutations in a Thrombopathic Simmental Calf. *Vet Pathol.* 2007; 44(6): 932–935. doi: 10.1354/vp.44-6-932
- 3 Bradley R, Terlecki S, Clegg FG: The Pathology of a Retinal Degeneration in Friesian Cows. *J Comp Pathol.* 1982; 92: 69–83. doi: 10.1016/0021-9975(82)90043-3
- 4 Burgstaller J, Url A, Pausch H, Schwarzenbacher H, Egerbacher M, Wittek T: Klinische und biochemische Kennzeichen von Fleckvieh-rindern mit genetisch bestätigtem Fanconi-Bickel-Syndrom (Rinder homozygot für den Fleckvieh Haplotyp 2). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2016; 129(4): 132–137. doi: 10.2376/0005-9366-129-132
- 5 Emmerling R: Fleckvieh Haplotyp 5 (FH5). 2015, November. (Accessed: 2024, July 30) <https://www.lfl.bayern.de/itz/rind/122227/index.php>
- 6 Genossenschaft swissherdbook Zollikofen: Herdebuchzahlen 2024. 2024, November 30. (Accessed: 2025, February 27) https://www.swissherdbook.ch/fileadmin/04_Publikationen/04.9_Statistiken/2_Jahresstatistik/01_Die_wichtigsten_Zahlen/2024-12-30_Herdebuchzahlen_Stand_30_11_2024_01.pdf
- 7 Genossenschaft swissherdbook Zollikofen: Swiss Fleckvieh - Aussehen + Verbreitung. 2024, April 30. (Accessed: 2024, July 30) <https://www.swissherdbook.ch/de/herdebuchrassen/swiss-fleckvieh>
- 8 Graber HU, Martig J: Diagnosis of Bovine Cardiomyopathy by Electrolyte and Protein Analysis. *J Vet Med Series A.* 1993; 40(1–10): 690–696. doi: 10.1111/j.1439-0442.1993.tb00685.x
- 9 Gross JJ, Schwinn AC, Schmitz-Hsu F, Barenco A, Neuwenschwander TFO, Drögemüller C, Bruckmaier RM: The APOB loss-of-function mutation of Holstein dairy cattle does not cause a deficiency of cholesterol but decreases the capacity for cholesterol transport in circulation. *J Dairy Sci.* 2019; 102(11): 10564–10572. doi: 10.3168/jds.2019-16852
- 10 Häfliger IM: Forward vs. reverse genetics: a bovine perspective based on visible and hidden phenotypes of inherited disorders. 2022, April 29. (Accessed: 2024, July 30); <https://boristheses.unibe.ch/id/eprint/3486>
- 11 Häfliger IM, Hofstetter S, Mock T, Stettler MH, Meylan M, Mehinagic K, Stokar-Regenscheit N, Drögemüller C: APOB-associated cholesterol deficiency in Holstein cattle is not a simple recessive disease. *Anim Genet.* 2019; 50(4): 372–375. doi: 10.1111/age.12801
- 12 Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Haas D, Raddatz B, Hewicker-Trautwein M, Proios I, Schmicke M, Grünberg, W. Identification of a haplotype associated with cholesterol deficiency and increased juvenile mortality in Holstein cattle. *J Dairy Sci.* 2016; 99(11): 8915–8931. doi: 10.3168/jds.2016-11118
- 13 Kipp S, Segelke D, Schierenbeck S, Reinhardt F, Reents R, Wurmser C, Pausch H, Fries R, Thaller G, Tetens J, Pott J, Piechotta M, Grünberg, W: A New Holstein Haplotype Affecting Calf Survival. *Interbull Bulletin.* 2015 July 09. (Accessed: 2024, July 30) <https://journal.interbull.org/index.php/ib/article/download/1614/1616/2850>;
- 14 Kociba GJ: Partial Characterization of a Hemostatic Defect in Simmental Cattle. *Vet Clin Pathol.* 1980; 9: 46–47.
- 15 Kociba GJ, Ratnoff OD, Loeb WF, Wall RL, Heider LE: Bovine Plasma Thromboplastin Antecedent (Factor XI) Deficiencies. *J Lab Clin Med.* 1969; 74: 37–41.
- 16 Martig J, Tschudi P, Perritaz C, Tontis A, Luginbühl H: Gehäufte Fälle von Herzinsuffizienz beim Rind. Vorläufige Mitteilung. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 1982; 124: 69–82.
- 17 McGavin MD, Zachary JF: Pathologie der Haustiere – Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie; 957–958. (Urban und Fischer Verlag, Elsevier, München, 2009)
- 18 Menzi F, Besuchet-Schmutz N, Fragnière M, Hofstetter S, Jagannathan V, Mock T, Raemy A, Studer E, Mehinagic K, Regenscheit N, Meylan M, Schmitz-Hsu F, Drögemüller, C: A transposable element insertion in APOB causes cholesterol deficiency in Holstein cattle. *Anim Genet.* 2016; 47(2): 253–257. doi: 10.1111/age.12410
- 19 Michot P, Chahory S, Marete A, Grohs C, Dagios D, Donzel E, Aboukadiri A, Deloche MC, Allais-Bonnet A, Chambrial M, Barbey S, Genestout L, Boussaha M, Danchin-Burge C, Fritz S, Boichard D, Capitan, A: A reverse genetic approach identifies an ancestral frameshift mutation in RP1 causing recessive progressive retinal degeneration in European cattle breeds. *Genet Sel Evol.* 2016; 48(1). doi: 10.1186/s12711-016-0232-y
- 20 Mock T, Mehinagic K, Menzi F, Studer E, Oevermann A, Stoffel MH, Drögemüller C, Meylan M, Regenscheit, N: Clinicopathological Phenotype of Autosomal Recessive Cholesterol Deficiency in Holstein Cattle. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(4): 1369–1375. doi: 10.1111/jvim.13976
- 21 Nart P, Thompson H, Barrett DC, Armstrong SC, & McPhaden AR: Clinical and pathological features of dilated cardiomyopathy in Holstein-Friesian cattle. *Vet Record.* 2004 Sept 18; 155(12): 355–361. doi: 10.1136/vr.155.12.355
- 22 Neamatzadeh, H., Dastgheib, S. A., Mazaheri, M., Masoudi, A., Shiri, A., Omidi, A., Rahmani, A., Golshan-Tafti, A., Aghasipour, M., Yeganegi, M., Bahrami, M., Aghili, K., Khajehnoori, S., & Mosavi Jarrahi, A. (2024). Hardy-Weinberg Equilibrium in Meta-Analysis Studies and Large-Scale Genomic Sequencing Era. *Asian Pac J Cancer Prev*, 25(7), 2229–2235. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.7.2229
- 23 Owczarek-Lipska M, Plattet P, Zipperle L, Drögemüller C, Posthaus H, Dolf G, Braunschweig MH: A nonsense mutation in the optic atrophy 3 gene (OPA3) causes dilated cardiomyopathy in Red Holstein cattle. *Genomics.* 2011; 97(1): 51–57. doi: 10.1016/j.ygeno.2010.09.005
- 24 Pausch H, Schwarzenbacher H, Burgstaller J, Flisikowski K, Wurmser C, Jansen S, Jung S, Schnieke A, Wittek T, Fries R: Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics.* 2015; 16(1). doi: 10.1186/s12864-015-1483-7
- 25 Riedi A, Drögemüller C, Gurtner C, Meylan M: Bovine dilatative Kardiomyopathie: Altbekannt und dennoch gegenwärtig. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2018; 160(5): 289–293. doi: 10.17236/sat00158

- ²⁶ Schütz E, Wehrhahn C, Wanjek M, Bortfeld R, Wemheuer WE, Beck J, Brenig B: The Holstein Friesian lethal haplotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB. *PLoS One*. 2016 Apr 29; 11(4). doi: 10.1371/journal.pone.0154602
- ²⁷ Schwarzenbacher H, Wurmser C, Flisikowski K, Misurova L, Jung S, Langenmayer MC, Schnieke A, Knubben-Schweizer G, Fries R, Pausch, H: A frameshift mutation in GON4L is associated with proportionate dwarfism in Fleckvieh cattle. *Genet Sel Evol*. 2016; 48(1). doi: 10.1186/s12711-016-0207-z
- ²⁸ Searcy GP, Petrie L: Clinical and laboratory findings of a bleeding disorder in eight Simmental cattle. *Can Vet J*. 1990 Feb; 31: 101–103.
- ²⁹ Smith BP: *Large Animal Internal Medicine* (5th ed.); 442–446. (Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, 2015)
- ³⁰ Stehman SM, Rebhun WC, Riis RC: Progressive Retinal Atrophy in Related Cattle. *Bov Pract*. 1987 Nov; 22: 195–197.
- ³¹ Stoll A, Pfitzner-Friedrich A, Reichmann F, Rauschendorfer J, Roessler A, Rademacher G, Knubben-Schweizer G, Sauter-Louis, C: Existence of bovine neonatal pancytopenia before the year 2005? Retrospective evaluation of 215 cases of haemorrhagic diathesis in cattle. *Vet. J*. 2016 Oct; 216: 59–63. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.07.003
- ³² VanRaden, P. M., Olson, K. M., Null, D. J., & Hutchison, J. L. (2011). Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science*, 94(12), 6153–6161. doi: 10.3168/jds.2011-4624
- ³³ Weisser P, Korte W, Rohr S, Kiossis E, Riesen W, Stolla R: «Hereditäre Thrombozytopathie Simmentaler Rinder» (HTS) beim Deutschen Fleckvieh. *Prakt Tierarzt*. 2010; 91(3): 236–244.

Übersicht über bekannte und neue Erbfehler sowie deren Verbreitung bei Swiss Fleckvieh Rindern

B. A. Weber et al.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. vet. Cord Drögemüller
 Institut für Genetik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern
 Bremgartenstrasse 109a
 CH-3012 Bern
 E-Mail: cord.droegemueller@unibe.ch