

Erbkrankheiten beim Pferd:

I. Monogen vererbte Erkrankungen

M. Mele^{1,2}, A. Ramseyer^{1,2}, D. Burger², T. Leeb³, V. Gerber¹

¹Pferdeklinik der Universität Bern, ²Nationalgestüt Avenches, ³Institut für Genetik der Universität Bern

Zusammenfassung

Monogen vererbte Krankheiten sind für die Pferdezucht insgesamt von geringerer Bedeutung als polygen vererbte oder multifaktorielle Erkrankungen, da sie relativ selten vorkommen. Für das Einzeltier haben sie jedoch häufig dramatische Konsequenzen und viele der heute bekannten monogenen Erkrankungen sind letal. Für einige ist die genaue molekulare Pathogenese aufgeklärt und es stehen DNA-Tests zur sicheren Diagnose zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Pferd, Erbkrankheit, monogen, Zucht, DNA-Test

Hereditary diseases in the horse: I. Monogenetic diseases

Overall, monogenetic hereditary diseases are less important for the breeding industry than polygenetic diseases because they are relatively rare. For the individual animal, however, these diseases have often a dramatic outcome and many of these diseases presently known are lethal. For several of them the exact pathogenesis is known and DNA-tests are available to confirm the exact diagnosis.

Keywords: horse, hereditary disease, monogen, breeding, DNA-test

Einleitung

Verglichen mit anderen Spezies, wie etwa dem Hund, sind monogen vererbte Krankheiten beim Pferd relativ selten. Da erbliche Krankheiten beim Pferd erst in jüngster Zeit zunehmend molekulargenetisch untersucht werden, ist zu befürchten, dass monogen vererbte Krankheiten beim Pferd in Wirklichkeit zahlreicher vorkommen als bisher angenommen. Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wird insbesondere auf Krankheiten mit bekanntem Vererbungsmodus und lokalisierter Mutation eingegangen. Weiter werden Krankheiten erwähnt, deren Vererbung noch nicht abschliessend geklärt ist, an denen aber zur Zeit intensiv geforscht wird. Daneben gibt es Erkrankungen (v.a. Missbildungen), für die ein hereditärer Hintergrund bekannt ist, bei welchen aber im Einzelfall auch eine teratogene Schädigung ohne genetische Prädisposition in Betracht gezogen werden muss. Aus Platzgründen sind hier nur einige dieser Erkrankungen erwähnt: Abrachie (Mauderer, 1940), Arthrogrypose (Buoen et al., 1997), Kryptorchismus (Flehsig, 1950), Umbilical- und Skrotalhernien (Dietz und Richter, 2002), Atresia ani und Anophthalmie. Weitere Erkrankungen wie etwa die neonatale Isoerythrolyse und das Turner-Syndrom sind zwar klar genetisch bedingt, werden aber allgemein nicht zu den Erbkrankheiten im engeren Sinne gezählt. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Informationen zu den beschriebenen Erkrankungen kurz zusammengefasst.

Monogen vererbte Erkrankungen

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

Diese am längsten bekannte, vererbte Erkrankung beim Araber wurde erstmals von McGuire et al. (1974) erwähnt. Die Krankheit wird durch das Unvermögen charakterisiert, funktionelle B- und T-Lymphozyten zu bilden. Betroffene Fohlen sterben innerhalb der ersten Lebensmonate, weil sie unfähig sind, Infektionen abzuwehren. Der Erbgang ist autosomal rezessiv, das heisst es müssen beide Elternteile Träger der Defektmutation sein, um betroffene Nachkommen zu haben. Da solche Träger äusserlich (phänotypisch) gesund erscheinen, ist es den Züchtern erst seit der Entwicklung eines DNA-Tests zum Nachweis der Mutation möglich, ungünstige Paarungen zu vermeiden (Shin et al., 1997).

Hyperkaliämische Periodische Paralyse (HYPP)

Diese vererbte Funktionsstörung, welche hauptsächlich vom Hengst Impressive abstammende Quarter Horses (QH) und Pferde verwandter Rassen betrifft, wird, autosomal kodominant vererbt, wobei homozygote Tiere eine wesentlich ausgeprägtere klinische Symptomatik aufweisen als heterozygote. Der Defekt liegt in einem Gen, das den Natriumfluss in und aus dem Muskel re-

168 Originalarbeiten

Tabelle 1: Beispiele monogen vererbter Krankheiten beim Pferd.

Name	Signalement / Klinik / Symptome	Pathogenese Gendefekt	Erbgang	DNA-Test
SCID	Araberfohlen erste Lebensmonate. Tod durch Sepsis / Infekt	Unvermögen, B- und T-Lymphozyten zu bilden (PRKD C Gen)	autosomal rezessiv	ja*
HYP	Quarter Horses (QH) mit „Impressive“ Abstammung. Sporadische Attacken von Muskelzittern und Schwäche bis zu Herzversagen und respiratorischen Ausfällen mit Todesfolge (Schwere Attacken bei Homozygoten)	Defekt in einem Natriumkanal-Gen. Führt zu Hyperkaliämie (SCN4 Gen)	autosomal kodominant	ja*
GBED	QH- und Paint Horse- (PH) Fohlen mit Sepsis, Hypoglykämie, erhöhte Leber- und Muskelenzyme, Aborte, lebensschwache Fohlen	Fehler im Glykogen-Banching-Enzym (GBE1 Gen)	autosomal rezessiv	ja*
LWFS	PH Weisse Fohlen sterben meist an einer intestinalen Obstruktion	Mutation des Endothelin B Rezeptors (EDNRB Gen)	autosomal rezessiv	ja*
Dominantes Weiss	Fohlen werden weiss geboren; im homozygoten Zustand embryonal letal	Mutation im equinen KIT Gen noch unbekannt	autosomal dominant	nein
HC oder HERDA	Fast nur QH betroffen. Schlaffe, fragile Haut, die schnell reisst	Defekt im Cyclophilin B-Gen	autosomal rezessiv	ja*
JEB	Blasenbildung an Haut und Schleimhaut bei Fohlen	beim belg. Kaltblut: Mutation der γ 2-Untereinheit von Laminin 5 (LAMC2 Gen)	autosomal rezessiv	ja, für belgisches Kaltblut
ASD	Augenanomalien; v.a. bei Rocky Mountain Horses auftretend	unbekannt	vermutlich autosomal kodominant	nein
Hämophilie A	Vollblut, QH. Stark verzögerte Blutgerinnung, häufig letal	vermutlich Mutation im Gen für Faktor VIII (F8 Gen)	X-chromosomal rezessiv	nein

* Informationen über Anbieter des Test sind bei den Autoren erhältlich

guliert. Symptome von HYP wurden erstmals von Cox (1985) beschrieben und beinhalten sporadische Attacken von Muskelzittern, Schwäche und / oder Kollaps, die unterschiedlich lange andauern können. Schwere Attacken können zu Herzversagen und respiratorischen Ausfällen mit Todesfolge führen (Naylor et al., 1999). Eine kaliumarme Diät kann die Symptomatik verbessern. Auch für diese Krankheit wurde ein DNA-Test entwickelt (Rudolph et al., 1992).

Glycogen Branching Enzyme Deficiency (GBED)

Diese Erkrankung folgt einem autosomal rezessiven Erbgang und ist charakterisiert durch Abort, Totgeburt und lebensschwache, hypoglykämische, leukopenische und septische Quarter Horses- oder Paint-Fohlen mit erhöh-

ten Leberenzym- und Creatinkinase-Werten. Der Krankheitsverlauf endet in jedem Fall tödlich. Inzwischen wurde der genetische Defekt für GBED im Gen für das Glycogen branching enzyme identifiziert und dafür ein Gentest entwickelt (Ward et al., 2004).

Lethal White Foal Syndrome (LWFS)

Dies ist eine tödlich endende autosomal rezessive Erbkrankheit, die Kreuzungsprodukte zweier Pferde mit der Overo Scheckung betreffen kann. Die weissen Fohlen werden mit einer tödlichen, intestinalen Obstruktion vorgestellt (McCabe et al., 1990). Diese resultiert aus einer Mutation des Endothelin B-Rezeptors, der für die korrekte Entstehung von Melanozyten und enterischen Ganglien aus Zellen der Neuralleiste verantwortlich ist.

Heterozygote Tiere, bei denen eine Genkopie von der Mutation betroffen ist, sind gesund und weisen die charakteristische Overo-Scheckung auf. Tiere, bei denen beide Genkopien mutiert sind, werden weiss geboren und fallen dem LWFS zum Opfer. Daher müssen Paarungen von zwei Overo-gescheckten Pferden unbedingt vermieden werden. Auch für Overo beziehungsweise LWFS ist ein DNA-Test verfügbar (Santschi et al., 1998).

Dominantes Weiss

Dies ist eine Farbvariante, bei der die Fohlen bereits weiss geboren werden und die Haut unpigmentiert ist. Dominantes Weiss darf nicht mit Albinismus verwechselt werden, bei welchem betroffene Tiere weiss geboren werden und zusätzlich eine rote Augenfarbe aufweisen. Dominantes Weiss wird monogen autosomal dominant vererbt. Alle weissen Tiere sind heterozygot für eine noch unbekannt Mutation, die im equinen KIT Gen vermutet wird (Mau et al., 2004). Im homozygoten Zustand ist die Mutation embryonal letal, weshalb unter keinen Umständen zwei weisse Pferde miteinander gepaart werden sollten.

Hyperelastosis cutis (HC) oder Hereditary Equine Regional Dermal Asthenia (HERDA)

Dieser Defekt äussert sich in gut umschriebenen Gebieten mit schlaffer, unnatürlich dehnbarer, fragiler Haut, die schnell reisst und schlecht heilt. Oft werden diese Pferde erstmals vorgestellt, nachdem sie ins Training genommen wurden und Satteldrücke aufweisen (White et al., 2004). Untersuchungsergebnisse aus diversen Studien an Quarter Horses deuten auf einen autosomal rezessiven Erbgang hin (Tyron et al., 2005), der zugrundeliegende Defekt soll im Cyclophilin B-Gen liegen (Tryon et al., 2007).

Junctional Epidermolysis Bullosa (JEB)

Dies ist eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die bei neugeborenen Fohlen Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten sowie Hufprobleme verursacht. Betroffene Fohlen werden meist lebend geboren, entwickeln aber schnell Hautläsionen an Druckstellen. Ihr Zustand verschlimmert sich zusehends und die Fohlen erliegen einer Infektion oder müssen euthanasiert werden. Bis heute wurde die verantwortliche Mutation, für die auch ein DNA-Test existiert, nur bei belgischen Kaltblütern und Verwandten dieser Rasse gefunden (Spirito et al., 2002; Milenkovic et al., 2003).

Anterior Segment Dysgenesis (ASD)

Diese Erbkrankheit ruft zwei Typen von Augenanomalien hervor: Grosse Zysten des temporalen Ziliarkörpers oder der peripheren Retina sowie multiple Anomalien der vorderen Augenkammer wie nuklearen Katarakt, Iris-hypoplasie, iridocorneale Adhäsionen, etc. ASD tritt häufig beim Rocky Mountain Horse auf und scheint einem autosomal kodominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz zu folgen (Ewart et al., 2000). Das verantwortliche Gen ist noch unbekannt.

Hämophilie A

Diese Blutkrankheit wird durch Fehlen oder gestörte Funktion des Faktors VIII der Blutgerinnungskaskade hervorgerufen (Henninger, 1988; Littlewood et al., 1991). In erkrankten Pferden ist die Gerinnungszeit stark verzögert und bereits kleine Blutungen können zum Tod führen. Hämophilie A wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Es existiert kein DNA-Test für die Erkrankung, aber aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs lassen sich Anlageträgerinnen normalerweise relativ einfach identifizieren.

Die *Maligne Hyperthermie (MH)*, vermutlich durch eine Mutation im Gen für den Ryanodinrezeptor 1 verursacht (Aleman et al., 2004), sowie die *Cerebelläre Abiotrophie (CA)* (Gerber et al., 1995) und die *Atlanto-Occipitale Malformation (AOM)* (Mayhew et al., 1978), für die noch keine verantwortlichen Gene bekannt sind, stellen weitere Beispiele für wahrscheinlich monogenetisch vererbte Krankheiten beim Pferd dar.

Schlussfolgerungen

Monogen vererbte Erkrankungen sind häufig sehr schwerwiegend für das Einzeltier, für die Pferdezucht insgesamt sind sie jedoch von geringerer Bedeutung als die polygen vererbten Krankheiten. Einerseits treten monogen vererbte Defekte selten auf und kommen meist bei spezifischen Rassen vor, andererseits ist ihr Vererbungsmodus mehrheitlich bekannt und für viele steht ein DNA-Test zur Verfügung, was ihre Bekämpfung wesentlich vereinfacht. Die vollständige Sequenzierung des Pferdegenoms lässt weitere rasche Fortschritte bei der Aufklärung von monogen vererbten Krankheiten und der Entwicklung von DNA-Tests erhoffen.

170 Originalarbeiten**Maladies héréditaires chez le cheval: I. Maladies héréditaires monogènes**

Les maladies héréditaires monogènes jouent globalement un rôle secondaire dans l'élevage chevalin par rapport aux affections héréditaires polygènes ou multifactorielles car elles se produisent relativement rarement. Pour l'individu, elles ont par contre fréquemment des conséquences dramatiques et de nombreuses affections monogènes connues aujourd'hui sont létales. Pour certaines d'entre elles, la pathogenèse moléculaire exacte est connue et il existe des test ADN pour un diagnostic sûr.

Malattie ereditarie nel cavallo: I. Malattie ereditarie monogene

Nell'allevamento dei cavalli, le malattie ereditarie monogene, a causa della rarità, sono di poca importanza in rapporto a quelle ereditarie poligene o multifattoriali. Per l'animale però hanno spesso pesanti conseguenze e molte malattie monogene, oggi conosciute, sono letali. Per alcune si è chiarita con esattezza la patogenesi molecolare e sono disponibili dei test ADN per una sicura diagnosi.

Literatur

- Aleman M., Riehl J., Aldridge B. M., LeCouteur R. A., Stott J. L., Pessah I. N.: Association of a mutation in the ryanodine receptor 1 gene with equine malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2004, 30: 356–365.
- Buoen L. C., Zhang T. Q., Weber A. F., Turner T., Bellamy J., Ruth G. R.: Arthrogryposis in the foal and its possible relation to autosomal trisomy. *Equine Vet. J.* 1997, 29: 60–62.
- Cox J. H.: An episodic weakness in four horses associated with intermittent serum hyperkalemia and the similarity of the disease to hyperkalemic periodic paralysis in man. *Proc. Am. Assoc. Equ. Pract.* 1985, 21: 383–391.
- Dietz O., Richter W.: Etiology, early symptoms and treatment of equine inguinal hernia. *Prakt. Tierarzt* 2002, 83: 712–713.
- Ewart S. L., Ramsey D. T., Xu J., Meyers D.: The horse homolog of congenital aniridia conforms to codominant inheritance. *J. Hered.* 2000, 91: 93–98.
- Flechsigs, J.: Hereditary cryptorchidism in a depot stallion. *Tierzucht* 1950, 4: 208.
- Gerber H., Gaillard C., Fatzer R., Marti E., Pfistner B., Sustrocnk B., Ueltschi G., Meier H. P., Herholz C., Straub R., Geissbuhler U., Gerber V.: Cerebellar abiotrophy in pure-bred Arabians. *Pferdeheilkunde* 1995, 11: 423–431.
- Henninger R. W.: Hemophilia A in two related quarter horse colts. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988, 193: 91–94.
- Littlewood J. D., Bevan S. A., Corke M. J.: Haemophilia A (classic haemophilia, factor VIII deficiency) in a Thoroughbred colt foal. *Equine Vet. J.* 1991, 23: 70–72.
- Mau C., Poncet P. A., Bucher B., Stranzinger G., Rieder S.: Genetic mapping of dominant white (W), a homozygous lethal condition in the horse (*Equus caballus*). *J. Anim. Breed. Genet.* 2004, 121: 374–383.
- Mauderer H.: Abrachia and torticollis: lethal factors in horse breeding. *Z. Tierz. Züchtungsbio.* 1940, 51: 216.
- Mayhew I. G., Watson A. G., Heissan J. A.: Congenital occipitoatlantoaxial malformations in the horse. *Equine Vet. J.* 1978, 10: 103–113.
- McCabe L., Griffin L. D., Kinzer A., Chander M., Beckwith J. B., McCabe E. R.: Overo lethal white foal syndrome: equine model of aganglionic megacolon (Hirschsprung disease). *Am. J. Med. Genet.* 1990, 36: 336–340.
- McGuire T. C., Poppie M. J., Bank, K. I.: Combined (B- and T-lymphocyte) immunodeficiency: a fatal genetic disease in Arabian foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1974, 164: 70–76.
- Milenkovic D., Chaffaux S., Taourit S., Guérin G.: A mutation in the LAMC2 gene causes the Herlitz junctional epidermolysis bullosa (H-JEB) in two French draft horse breeds. *Genet. Sel. Evol.* 2003, 35: 249–256.
- Naylor J. M., Nickel D. D., Trimino G., Card C., Lightfoot K., Adams, G.: Hyperkalemic periodic paralysis in homozygous and heterozygous horses: a co-dominant genetic condition. *Equine Vet. J.* 1999, 31: 153–159.
- Rudolph J. A., Spier S. J., Byrns G., Rojas C. V., Bernoco D., Hoffman E. P.: Periodic paralysis in quarter horses: a sodium channel mutation disseminated by selective breeding. *Nat. Genet.* 1992, 2: 144–177.
- Santschi E. M., Purdy A. K., Valberg S. J., Vrotsos P. D., Kaese H., Mickelson J. R.: Endothelin receptor B polymorphism associated with lethal white foal syndrome in horses. *Mamm. Genome* 1998, 9: 306–309.
- Shin E. K., Perryman L. E., Meek K.: A kinase-negative mutation

of DNA-PK(CS) in equine SCID results in defective coding and signal joint formation. *J. Immunol.* 1997, 158: 3565–3569.

Spirito F., Charlesworth A., Linder K., Ortonne J.P., Baird J., Meneguzzi G.: Animal models for skin blistering conditions: absence of laminin 5 causes hereditary junctional mechanobullous disease in the Belgian horse. *J. Invest. Dermatol.* 2002, 119: 684–691.

Tyron R.C., White S.D., Famula T.R., Schultheiss P.C., Hamar D.W., Bannasch D.L.: Inheritance of hereditary equine regional dermal asthenia in Quarter Horses. *Am. J. Vet. Res.* 2005, 66: 437–442.

Tryon R.C., White S.D., Bannasch D.L.: Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. *Genomics.* 2007 May 9.

Ward T.L., Valberg S.J., Adelson D.L., Abbey C.A., Binns M.M., Mickelson J.R.: Glycogen branching enzyme (GBE1) mutation causing equine glycogen storage disease IV. *Mamm. Genome* 2004, 15: 570–577.

White S.D., Affolter V.K., Bannasch D.L., Schultheiss P.C., Hamar D.W., Chapman P.L., Naydan D., Spier S.J., Rosychuk

R.A., Rees C., Veneklasen G.O., Martin A., Bevier D., Jackson H.A., Bettenay S., Matousek J., Campbell K.L., Ihrke P.J.: Hereditary equine regional dermal asthenia («hyperelastosis cutis») in 50 horses: clinical, histological, immunohistological and ultrastructural findings. *Vet. Dermatol.* 2004, 15: 207–211

Weiterführende Literatur

Herzog A.: Pareys Lexikon der Syndrome – Erb- und Zuchtkrankheiten der Haus- und Nutztiere. 2001, Verlag Parey Berlin D.

Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA. Reprogen, Faculty of Veterinary Science, University of Sydney and Australian National Genomic Information Service (ANGIS), University of Sydney. World Wide Web URL: <http://omia.angis.org.au/>

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. vet. Vinzenz Gerber
Pferdeklinik, Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern
Länggassstrasse 124
CH-3012 Bern,
E-mail: vinzenz.gerber@knp.unibe.ch