

RD beim Picard

Auf unserer letzten Rassespezifischen Züchtersversammlung am 03.10.2015 hat uns eine Züchterin einige Aussagen von einem Arzt des Dortmunder Kreises vorgetragen, mit der Bitte alle Welpen einer Augenuntersuchung zu unterziehen. Es entbrannte eine rege Diskussion, so dass ich mich entschlossen habe, den Dortmunder Kreis zu diesem Thema anzuschreiben, bzw. mich mit dem Thema näher zu befassen.

Ich habe dazu den Dortmunder Kreis, Dr. Klasen (spezialisiert auf Augenerkrankungen, aber kein Mitglied im DOK) und Prof. Dr. Epplen von der Humangenetik Bochum kontaktiert.

Außerdem wurden die Fragen und die entsprechenden Antworten von Ursula Granrath übersetzt und an die Universität von Missouri an Liz Hansen geschickt.

Aussagen der Züchterin bzw. Fragen, die ich sowohl an den Dortmunder Kreis und Prof. Dr. Epplen geschickt habe.

1)Aussage der Züchterin:

Bei einem Welpen wurde im Alter von 7 Wochen durch einen Arzt des DOK eine RD diagnostiziert. Wird nun dieser Hund, sobald er ausgewachsen ist, nochmals untersucht und keine RD festgestellt, so hat er trotzdem eine retinale Dysplasie.

1)Frage:

Gibt es dazu eine wissenschaftliche Grundlage bzw. Untersuchungsergebnisse? Müssen wir solche Hunde trotz negativem Untersuchungsergebnis als RD erkrankt einstufen.

2)Aussage der Züchterin:

Es wird von den Ärzten des Dortmunder Kreises diskutiert, ob die fokale und multifokale RD nur als Veränderung und nicht als Erkrankung einzustufen sind, da diese den Hund ja nicht beeinträchtigen.

2)Frage:

Stimmt das? Falls ja, sind die Elterntiere nicht trotzdem Träger? Welche Konsequenzen hätte das für die Zucht?

3)Aussage der Züchterin:

Verpaart man Elterntiere, die beide z.B. mit RD fokal diagnostiziert wurden, können die Welpen aus dieser Verpaarung niemals eine schlimmere Form der RD, sprich multifokal, geographisch oder eine totale RD entwickeln.

3)Frage:

Gibt es hierzu Studien bzw. Untersuchungsergebnisse?

Da die Angaben der Züchterin schwerwiegende Folgen für unsere Zucht hätten, und leider im Internet oder auf Ihrer Seite (DOK) zu diesem Thema keine Veröffentlichungen zu finden sind, würde ich Sie bitten, uns diese Fragen zu beantworten.

Damit keine falschen Informationen die Runde machen oder gar Panik ausbricht, dass plötzlich alle Picards RD haben oder Träger sein sollen, habe ich alle Antworten für euch zusammengefasst.

Hier nun die Antworten:

Antwort DOK vom 10.12.2015

Sehr geehrte Frau Mode,

Bezugnehmend auf Ihr Anfrage die RD beim Berger de Picardie betreffend möchte ich Ihnen nach Rücksprache mit dem Präsidium des DOK mitteilen:

Die Retinadysplasie (RD) ist eine angeborene Fehlentwicklung der Netzhaut Retina. Die Veränderungen können bereits beim wenige Wochen alten Welpen als faltenartige Veränderungen gesehen werden und werden daher auch „Netzhautfalten“ genannt. Die Veränderungen schreiten nicht fort und man unterscheidet drei Formen:

Die (multi-)fokale, die geografische und die totale RD. Die Beeinträchtigung der ersten Form für das für das Sehvermögen ist noch nicht ausreichend erforscht. Die beiden anderen Formen (geografische und totale RD) können zu deutlichen Seheinschränkungen bis hin zum Verlust des Sehvermögens führen. Die (multi-)fokale Form kann aufgrund der Entwicklung der Netzhaut beim ausgewachsenen Hund „verschwinden“. Der Hund ist dann jedoch immer noch Träger der RD und kann die Erkrankung auch weitergeben.

Die RD ist bei vielen Rassen als Erberkrankung beschrieben, jedoch ist der Erbgang der RD bisher noch nicht bekannt. Ebenso wenig ist der genetische Zusammenhang zwischen den drei Formen bekannt. Ein Hund, bei welchem als Welpen eine RD festgestellt wird, die sich im Laufe des Lebens „verwächst“, trägt in jedem Fall die genetische Veranlagung der RD in sich und kann diese Veranlagung auch weitervererben.

Es stellt sich ja die Frage: Wie wirkt es sich auf die Zucht aus, wenn (multi-)fokale Formen der RD zur Zucht zugelassen werden?

Hier müssen wir die Konsultation eines Genetikers empfehlen:

z.B. PROF. DR. JÖRG T. EPPLER

Humangenetik

Medizinische Fakultät

Ruhr-Universität, Bochum, MA5

Geht man von einem rezessiven Erbgang aus, und lässt man phänotypisch RD positive Individuen zur Zucht zu, die mit phänotypisch gesunden Individuen verpaart werden, ist auf alle Fälle davon auszugehen, dass die RD-Häufigkeit zu-, jedenfalls keinesfalls abnimmt: unter den phänotypisch normalen Individuen, mit denen die Erkrankten verpaart werden, sind sicherlich auch einige Träger, was dann unter anderem auch wieder zu phänotypisch positiven, also erkrankten Tieren führt.

Da man nicht davon ausgehen kann, dass es bei derartigen Anpaarungen immer bei den (multi-)fokalen Formen der RD bleibt, muss von dieser Vorgehensweise abgeraten werden.

Denkbar wäre, dass in Absprache mit dem Zuchtverein und einem Genetiker, in Ausnahmefällen während eines begrenzten Untersuchungszeitraumes und unter strenger augentierärztlicher Überwachung auch der Nachkommen solche Verpaarungen (RD phänotypisch erkrankter Hund x phänotypisch freier Hund) zugelassen werden.

Nach Ablauf dieses Zeitraums müssen die Ergebnisse statistisch aufgearbeitet werden, bevor dann die weitere Vorgehensweise, wieder nach Absprache mit einem Genetiker, festgelegt wird.

Nach dieser ersten Antwort des DOK hab ich weitere Fragen an den DOK und Dr. Eppler formuliert, die wie folgt beantwortet wurden:

1)Gibt es eine Studie mit belastbaren Ergebnissen zur multi-focalen RD bei Welpen, die sich „auswächst und dann nicht mehr sichtbar ist.

Es wird von einem autosomal rezessiven Erbgang ausgegangen, das bedeutet, dass dabei nur diejenigen Hunde eine RD aufweisen, die je eine Mutation, von jedem Elternteil vererbt bekommen haben.

2) Verwächst sich nun die RD und ist später klinisch nicht mehr feststellbar, sind diese Hunde dann Träger, „dann hätten Sie nur von einem Elternteil eine Mutation bekommen“, oder sind Sie erkrankt?

3) Können Hunde, bei denen eine RD festgestellt wurde, mit Hunden verpaart werden, die in den ersten zwei Generationen ausschließlich RD frei Vorfahren haben, oder besteht dann trotzdem die Gefahr erkrankte Hunde zu züchten?

4) Kann mit einem Hund bei dem selbst keine RD diagnostiziert wurde, der aber in zwei Würfen RD erkrankte Nachkommen hat, weiter gezüchtet werden? Wie ist damit umzugehen?

5) Gibt es Hinweise, dass bei der Verpaarung von Hunden, die Träger der multi-focalen RD sind oder selbst an multi-focaler RD erkrankt sind, auch Fälle mit geographischer oder totaler RD vorkommen können?

Antwort Prof. Dr. Epplen vom 17.01.2015:

Sehr geehrte Frau Mode,
danke der Anfrage(n). Meine Antwort erhalten auch die entsprechenden VDH-Gremiovorsitzenden.

Die Antworten reihen sich gemäß Ihren Fragen 1) bis 5).

Die DOK-Stellungnahme bzgl. der klinischen Verläufe diskutieren Sie am Besten mit den Spezialisten des DOK, da ich veterinärmedizinische Ophthalmologie-Befunde etc. als Humangenetiker nicht kompetent beurteilen kann.

Ad 1) Ihre erste Frage sollte vom DOK beantwortet werden.

Ihre Aussage bzgl. Vererbung trifft für die autosomal rezessiven Formen zu; allerdings sind auch dominante RD-Formen bekannt.

Ad 2) Die Hunde sind natürlich nur dann RD-Mutationsträger, wenn es sich tatsächlich um eine der erblichen RD-Formen handelt. Definitionsgemäß liegt im heterozygoten Fall beim rezessiven Erbgang keine RD-Symptomatik vor.

Ad 3) Im Falle rezessiver RD muss der Verpaarungspartner eines homozygoten Mutationsträgers sicher Mutations-frei sein - durch einen DNA-Test nachgewiesen - sonst sind statistisch 50% der Welpen RD-betroffen

Ad 4) Im Falle rezessiver RD muss der Verpaarungspartner eines heterozygoten Mutationsträgers sicher Mutations-frei sein - durch einen DNA-Test nachgewiesen - sonst sind statistisch 25% der Welpen RD-betroffen.

Ad 5) Das kommt ganz auf den Erbgang an. Zu den augenärztlichen Fragestellungen bitte den DOK involvieren.

Antwort DOK vom 01.02.2016

Sehr geehrte Frau Mode,
Bezugnehmend auf Ihr Anfrage vom 17.01.2016 möchte ich, in Absprache mit dem DOK Präsidium, auf Ihre Fragen die, den genetischen Teil betreffend, bereits von Prof. Dr. Epplen beantwortet wurden, antworten.

Zu 1): Momentan sind uns diesbezüglich leider keine aussagekräftigen Studien bekannt.

Zu 2): Geht man von einem autosomal rezessiven monogenen Erbgang aus (was jedoch

nicht nachgewiesen ist) dann haben die Hunde, bei welchen eine RD sichtbar ist, immer zwei betroffene Gene (sie sind dann homozygot betroffen). Die RD kann sich verwachsen und dann nicht mehr sichtbar sein, das liegt in der Natur der multifokalen RD. Trotzdem sind diese Hunde, bei denen sich die RD verwächst immer noch homozygote Träger und würden das RD Merkmal in jedem Fall an ihre Nachkommen weitervererben. Heterozygote Träger des RD Merkmals(Gens) sind die Hunde, welche nur ein RD Gen haben und keine sichtbar RD aufweisen, jedoch die RD weiter vererben können. Die Mendel'sche Vererbungslehre (einschlägige Literatur) kann Ihnen noch weitere Informationen geben.

Zu 3): Bei einem angenommenen autosomal rezessiven monogenen Erbgang können auch nach freien Generationen wieder RD betroffene Hunde auftreten. Das hängt davon ab, ob die „RD freien“ Hunde heterozygot betroffen sind oder nicht.

Zu 4): Ein „RD freier“ Hund kann heterozygot das Merkmal in sich tragen und weitervererben, dasselbe gilt für den zu verpaarenden Partner. Bei zwei heterozygot betroffenen Hunden können 25 % der Welpen eine sichtbare RD aufweisen und sind dann homozygot betroffen, immer den autosomal rezessiven monogenen Erbgang vorausgesetzt.

Zu 5): Bisher ist ein genetischer Zusammenhang zwischen den drei RD Formen weder nachgewiesen noch ausgeschlossen.

Wir würden Ihnen, ebenso wie Prof. Dr. Epplen, empfehlen, über einen Zeitraum von 2 Jahren möglichst viele Welpen bis zu einem Alter von 12 Wochen augenärztlich vom DOK untersuchen und erfassen zu lassen. RD betroffene Hunde sollten, um den Verlauf zu erkennen, dann mit z. B. 18 und 36 Monaten erneut untersucht werden. Sollten Sie Hilfe bei der Planung der praktischen Ausführung benötigen, dann steht Ihnen das DOK Präsidium selbstverständlich gerne mit Rat und Tat zur Seite.

Unabhängig davon ist das Anlegen einer DNA-Biobank, welches Sie dann bitte mit Prof. Dr. Epplen besprechen wollen, absolut sinnvoll.

In jedem Fall haben Sie Recht, wenn Sie sagen, dass keine Panik bei den Züchtern aufkommen sollte.

Nach einem weiteren langen Gespräch mit Prof. Dr. Epplen habe ich dazu folgende Gesprächsnotiz verfasst:

Vom Dortmunder Kreis haben wir folgende Antwort bekommen.

Die (multi) fokale Form kann auf Grund der Entwicklung der Netzhaut beim ausgewachsenen Hund verschwinden. Der Hund ist dann jedoch immer noch Träger der RD und kann die Erkrankung auch weitergeben.

Die RD ist bei vielen Rassen als Erberkrankung beschrieben, jedoch ist der Erbgang der RD bisher noch nicht bekannt. Ebenso wenig ist der genetische Zusammenhang zwischen den drei Formen bekannt.

Ein Hund bei welchem als Welpen eine RD festgestellt wird, die sich im Laufe des Lebens „verwächst“, trägt in jedem Fall die genetische Veranlagung der RD in sich und kann diese Veranlagung auch weitervererben.

Die Aussage ist für die monogen erbliche Form der RD gemünzt; der DOK ist mit Prof. Epplen im ständigen Gedankenaustausch. Die Hunde sind dann RD-Mutationsträger, wenn es sich tatsächlich eine der erblichen RD-Formen handelt. Definitionsgemäß liegt im heterozygoten Fall (Träger) beim rezessiven Erbgang keine RD-Symptomatik vor. Eine RD kann aber auch im Zusammenspiel des Erbguts mit äußeren (Umwelt-)Einflüssen, wie z. B. durch Vitamin A-Mangel, Infektionen oder hohe Dosen von Röntgenstrahlen, ausgelöst werden. Weiterhin gibt es selten auch dominante Formen der RD.

Unser Ziel sollte sein zuerst einmal herauszufinden, ob die RD beim Picard überhaupt eine erbliche Form ist. Dies können wir am besten, indem sehr viele Hunde, sowie Welpen untersucht werden.

Die Hunde sollten im Laufe ihres Lebens mehreren Untersuchungen durch DOK-Spezialisten unterzogen werden. Da unsere Population in Deutschland sehr gering ist, sollten wir auf jeden Fall mit den anderen europäischen Zuchtvereinen zusammenarbeiten. Nur so kann letztendlich etwas Positives bewirkt werden.

Außerdem hat Prof. Eppel uns empfohlen, dringend eine DNA-Biobank, sprich Blut-Einsendung für die permanente Einlagerung von genetischem Material, anzulegen. Gerade bei einer kleinen Population wie bei den Picards ist das sehr sinnvoll, da dann in Zukunft auch auf Erbgut von längst verstorbenen Hunden zurückgegriffen werden kann. Um die Bedeutung der DNA-Biobank zu unterstreichen, nachfolgend ein Beispiel der Weimaraner: Bei den Weimaranern wurde eine neue Mutation der PRA in 2015 innerhalb von nur sechs Monaten gefunden. Nur weil auf das Blut längst verstorbener Hunde zurückgegriffen werden konnte, wurde bewiesen, dass die Mutation kürzlich neu entstanden ist. Somit konnte genau angegeben werden, welche Hunde auf die neue Mutation zu untersuchen sind.

Mail von Liz Hansen zu diesem Thema:
Übersetzung Ursula Granrath

Retinafalten – ich habe dieses Thema mehrfach mit Dr. Elizabeth Giuliano diskutiert, der Augentierärztin, die mit uns zusammenarbeitet bei der genetischen Forschung an Augenerkrankungen bei verschiedenen Rassen einschließlich der Picards. Sie ist zurzeit die Präsidentin der ACVO – amerikanische Vereinigung der Augentierärzte -. Sie hat mir erklärt, dass es eine Meinungsverschiedenheit zwischen den Augentierärzten gibt über Retinafalten und RD. Einige Augentierärzte betrachten diese Falten als eine milde Form der RD, aber trotzdem zum Problem gehörend. Andere Augentierärzte sind der Ansicht, dass Falten Falten sind und RD RD sei, und dass sie nicht das Gleiche seien. Sie sagte, dass jede Gruppe sich ihrer Meinung SICHER sei, und sie haben heftige Diskussionen darüber bei ihren ACVO Treffen! Wie sie mir sagte, ist das Entscheidende, dass sie es nicht sicher wissen und mehr Forschung nötig ist. Wenn Mutationen für die RD identifiziert werden können, wird das zur Klärung beitragen. Aber es ist auch wichtig, dass die Augen der Hunde immer wieder im Laufe des Lebens untersucht werden, um eine Vorstellung davon zu entwickeln, was wirklich im Auge des Hundes im Laufe des Lebens vor sich geht.

Zu Beginn der Untersuchungen zur CMR bei den Picards wurde die Frage gestellt, ob die Welpen mit den Falten diejenigen seien, die später CMR entwickeln. Es gibt einige Züchter hier, die alle Welpen untersuchen lassen, bevor sie zu ihren neuen Familien gehen, so dass wir dokumentieren können, was in den Augen in diesem frühen Alter (ungefähr 8 Wochen) zu sehen ist. Ich mache das, und einige andere machen es auch. Wir haben festgestellt und dokumentiert, dass viele der Welpen als Babies einige Falten haben, und einige Fälle von MPP sind auch nicht ungewöhnlich. Bei beinahe allen sind sie verschwunden, wenn die Welpen älter als ein Jahr sind (oder früher – vielleicht sogar schon mit 6 Monaten). Es scheint keinen Einfluss auf ihre Sehfähigkeit zu haben. Einige der Welpen mit Falten hatten später CMR, aber die meisten nicht. Ich kenne keinen Welpen mit Retinafalten, bei dem später RD diagnostiziert wurde. Die überwiegende Mehrheit der Welpen mit „Welpenfalten“ hatte normale Augen, als sie in Alter von einem Jahr oder auch älter untersucht wurden. Es scheint daher wenig oder keine Verbindung zu geben – aber dies ist keine Langzeitstudie innerhalb der gesamten Rasse. Soviel ich weiß, sind die ältesten hier als Welpen untersuchten Hunde ungefähr 6 Jahre alt.

Ich weiß nicht, ob das hilft oder zur Verwirrung beiträgt. Mehr Hunde müssen als Welpen

untersucht werden und über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, um ein besseres Bild davon zu vermitteln, was wirklich in der Rasse geschieht. Es wäre schwierig zu argumentieren, dass Falten bei Welpen zu RD oder CMR führen auf Grundlage der Beweise, die wir jetzt haben. Wenn mehr Züchter die Augen der Welpen untersuchen lassen und dann die neuen Besitzer dazu auffordern, jedes Jahr Folgeuntersuchungen vornehmen zu lassen, können wir das verfolgen und erhalten einen besseren Eindruck vom dem, was wirklich geschieht. Ich bin der Ansicht, Züchter sollten nicht in Panik geraten, wenn die Welpen Falten haben – wie wir festgestellt haben, sind diese fast immer im Alter von einem Jahr verschwunden.

Wissen ist Macht und mehr Information hilft jedem dabei eine gute Entscheidung treffen zu können. Das Beste, was jeder Picardler machen kann, ist mehr Informationen zu sammeln und sie mit dem Rest der Picard Gemeinde zu teilen – oder sie zumindest mit Forschern zu teilen, sowohl in Europa als in den USA. Jedes Teil des Puzzels wird das Bild klarer werden lassen.

Irgendwie müssen wir jedem verständlich machen, dass Ergebnisse, die nicht perfekt sind, nicht bedeuten, dass der Züchter ein schlechter Züchter ist. Wir arbeiten alle mit dem gleichen, kleinen (WINZIGEN) Genpool. Es gibt Defekte, und sie werden von Zeit zu Zeit auftreten, egal wie vorsichtig die Leute sind. Niemand züchtet einen PRA Hund oder einen mit HD oder irgendeinem anderen Problem MIT ABSICHT – es geschieht. So lange wir es leugnen und verstecken, gibt es keinen Weg zu vermeiden, dass das Problem sich wiederholt. Jeder steht im Wettbewerb, aber wir müssen einen Weg finden, so fair miteinander zu sein, dass wir in der Lage sind über diese Dinge zu reden, so dass die Probleme für alle gelöst werden können.

Erläuterungen:

autosomal rezessiven:

Das bedeutet, dass die Erkrankung nur dann in Erscheinung tritt, wenn sich auf jeweils beiden Chromosomen eine krankmachende/pathogene Veränderung in einem Gen findet.

Monogener Erbgang:

Bei einem monogenen oder „einfachen“ Erbgang ist nur ein Gen für die Ausprägung des Merkmals verantwortlich. Wichtig ist, ob das Gen auf einem Autosom oder Gonosom liegt.

Heterozygot:

bedeutet, dass das Erbgut einer Zelle zwei *verschiedene* Allele, also zwei unterschiedliche Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromosomen aufweist, die das Gen enthalten.

Homozygot:

bedeutet, dass das Erbgut einer Zelle zwei *identische* Allele, also zwei gleiche Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromosomen aufweist, die das Gen enthalten.

Es kam auch die Frage auf ob es beim Picard überhaupt die geografische Form der RD gibt.

Da bei betroffenen Hunden auch multifokal/geografisch angekreuzt wurde.

Wie ist das zu verstehen?

Auch hierzu habe ich einen Arzt des DOK befragt und folgende Antwort bekommen: der Begriff „fokal“ ist ein Unterbegriff von „multifokal“ und bezeichnet eine RD in geringer Ausprägung. Der Begriff „geografisch“ bezeichnet eine RD in stärkerer Ausprägung. Ein Hund kann sowohl (multi-)fokale als auch geografische als auch totale Formen der RD an

seiner Netzhaut aufweisen. Die Begriffe beschreiben die Art und die Lokalisation und die Stärke der Ausprägung. Wenn bei einem Hund fokal/geografisch steht, dann hat dieser Hund eine RD, die sich sowohl in der fokalen als auch in der geografischen Form zeigt.

Für mich ergibt sich folgendes Fazit:

Wir sollten und müssen uns Gedanken machen, wie wir es schaffen, dass möglichst viele Picards untersucht werden. Wir dürfen nicht in Panik verfallen, wenn bei einem Wurf im Alter von 7 Wochen RD diagnostiziert wird. Es bleibt wirklich erst abzuwarten, ob sich diese RD sprich Augenfalten verwachsen. Nur wenn wir alle zusammenarbeiten, können wir für unsere Hunde etwas erreichen.

Wie wir sehen basieren die Aussagen des DOK auf keinerlei wissenschaftlichen Grundlagen oder Untersuchungsergebnissen, sondern sind Vermutungen der Ärzte. Auch bei den Ärzten in den USA gibt es zwei Lager.

Bettina Mode
Zuchtberater Picard