

RINDERZUCHT AUSTRIA



RINDERZUCHT AUSTRIA – 60 Jahre Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (1954 - 2014)



Erbfehler in der Rinderzucht

Erkennung und erfolgreiches Management

Seminar des Ausschusses für Genetik
der ZAR, 6. März 2014, Salzburg

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der ReferentInnen	2
<i>Univ.-Prof. Dr. Gottfried Brem:</i>	
Zur Genetik von Erbfehlern	3
<i>Dr. Christian Fürst:</i>	
Aktueller Stand der Erbfehlersituation beim Rind in Österreich	13
<i>DI Rudolf Hußl:</i>	
Rechtliche und gesellschaftspolitische Aspekte	23
<i>Dr. Hermann Schwarzenbacher:</i>	
Erbfehlersuche I – Verwendung von genomweiten genetischen Markern (SNP-Chips)	27
<i>Dr. Hubert Pausch:</i>	
Erbfehlersuche II – Verwendung von Sequenzdaten zum Auffinden schädlicher Mutationen	33
<i>Dr. Christa Egger-Danner:</i>	
Management von Erbfehlern in Zuchtprogrammen: Ergebnisse von Modellrechnungen	39
<i>Dr. Josef Miesenberger:</i>	
Management von Erbfehlern in Zuchtprogrammen: Praktische Umsetzung	49

Verzeichnis der ReferentInnen

- Univ.-Prof. Dr. Gottfried Brem**
Veterinärmedizinische Universität Wien
Institut für Tierzucht und Genetik
Veterinärplatz 1, 1210 Wien
gottfried.brem@vetmeduni.ac.at
www.vetmeduni.ac.at
- Dr. Christa Egger-Danner**
ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Dresdner Straße 89/19, 1200 Wien
egger-danner@zuchtdata.at, www.zuchtdata.at
- Dr. Christian Fürst**
ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Dresdner Straße 89/19, 1200 Wien
fuerst@zuchtdata.at, www.zuchtdata.at
- DI Rudolf Hußl**
Landwirtschaftskammer Tirol
Brixner Straße 1, 6020 Innsbruck
rudolf.hussl@lk-tirol.at, tirol.lko.at
- Dr. Josef Miesenberger**
OÖ Besamungsstation GmbH und
Fleckviehzuchtverband Inn- und Hausruckviertel
Dr. Otmar Föger Straße 1, 4921 Hohenzell
Volksfestplatz 1, 4910 Ried im Innkreis
josef.miesenberger@lk-ooe.at
www.besamungsstation.at, www.fih.at
- Dr. Hubert Pausch**
Technische Universität München
Lehrstuhl für Tierzucht
Liesel-Beckmann-Str. 1, D-85354 Freising
hubert.pausch@tierzucht.tum.de
www.tierzucht.tum.de
- Dr. Hermann Schwarzenbacher**
ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Dresdner Straße 89/19, 1200 Wien
schwarzenbacher@zuchtdata.at, www.zuchtdata.at

Zur Genetik von Erbfehlern

Gottfried Brem

Klassische Tierzucht

„Fehlerfrei – gibt's nicht, also heißt's ... einen nehmen mit die Fehler“.

Mit dieser Weisheit von Johann Nestroy in seinem 1862 uraufgeführten Werk „Frühere Verhältnisse“ kann man einen Vortrag über Erbfehler, insbesondere in Österreich, passend einleiten. Der Tiroler Franz Pirchner, mein Vorgänger als Tierzüchter an der Veterinärmedizinischen Universität in Wien, hat in seiner „Populationsgenetik“ diesen Spruch an den Anfang seines Kapitels über Selektion gestellt. Wohl deshalb, weil er 1979 bei verschiedenen Haustierspezies noch vergleichsweise geringe Zahlen zwischen 10 und 50 Letal- und Semiletalfaktoren zitiert hatte und ihm deshalb der Bezug zur Selektion wichtiger erschien als der zur Bekämpfung von Erbfehlern. In Gustav Combergs (1984) Buch über die Deutsche Tierzucht im 19. und 20. Jahrhundert gibt es im Sachregister das Stichwort zu Erbfehlern noch nicht einmal, dort scheint lediglich der Begriff „erbliche Erkrankungen“ auf. Das mag auch als Hinweis darauf gelten, dass der Erbfehlergenetik lange Zeit nicht die Aufmerksamkeit geschenkt wurde, derer sie aus unserer heutigen Sicht bedarf.

Heute (Stand Feber 2014) sind in der Datenbank OMIA aktuell 3039 Merkmale, Störungen oder Krankheiten bei Nutz- und Begleittieren aufgelistet, von denen über 1100 einem Mendel'schen Erbgang folgen. Bei 550 Erbfehlern ist die ursächliche Mutation beschrieben, so dass molekulargenetische Tests für die Diagnose von Anlageträgern möglich sind. Beim Rind sind von den 452 untersuchten Erbfehlern 92 molekulargenetisch analysierbar.

Der Begriff **Genetik** leitet sich ab vom griechischen *geneá* = „Abstammung“ und *génesis* = „Ursprung“ und wurde vor über 100 Jahren definiert. Die Genetik befasst sich mit den Gesetzmäßigkeiten und materiellen Grundlagen der Ausbildung von erblichen Merkmalen und der Weitergabe, also Vererbung, von Erbanlagen an die nächste

Generation. Damals wurden übrigens noch Proteine und nicht Nukleinsäuren als „Erbsubstanz“ betrachtet. Die Einsicht, dass es sich gerade umgekehrt verhält und die Nukleinsäure als Erbsubstanz angesehen werden muss, setzte sich erst 40 Jahre später durch.

Wichtig ist es, zwischen **angeborenen und genetischen Defekten** zu unterscheiden. Ein genetisch bedingter Defekt hat immer eine genetische Grundlage, ein angeborener Defekt kann genetisch bedingt oder Folge eines durch die uterine Umwelt induzierten Defektes mit prä- oder peripartaler Manifestation sein. Erbfehler und Erbkrankheiten sind mit Tod, Leiden oder Schmerzen der betroffenen Individuen verbunden. Sie verursachen Kosten und wirtschaftliche Verluste bei Tierbesitzern. Bei Nutztieren sind sie in der Regel nicht therapierbar. Auch können ihre phänotypischen Folgen nicht oder nur selten gelindert werden. Deshalb ist ihre züchterische Bekämpfung eine der wichtigsten tierzüchterischen und tiermedizinischen Aufgaben. Tierzucht und Tiermedizin haben sich in über zehn Jahrtausenden parallel entwickelt und hier eine aktuelle zentrale gemeinsame Aufgabe.

Erbfehler und Erbkrankheiten sind Folgen der Evolution und Ausdruck genetischer Variation, die normalerweise in Populationen keine große Bedeutung haben. Erbfehler entstehen durch Mutationen. Erbfehler haben eine genetische Grundlage mit meist einfach monogenem oder oligogenem Erbgang.

Erbfehler sind Störungen normaler Vorgänge und Missbildungen, also Abweichungen von der phänotypischen Ausprägung, die eine eindeutige genetische Ursache haben. Von ihnen zu unterscheiden sind sogenannte Phänotypen, die Erbfehlern gleichen, weil sie die dieselben oder sehr ähnliche Phänotypen zeigen, aber nicht durch genetische Ursachen sondern durch Umwelteinflüsse verursacht werden. Sie werden durch teratogene Umwelteinflüsse während der Trächtigkeit ausgelöst. Solche teratogenen Einflüsse sind zum Bei-

spiel Strahlung, Chemikalien, Medikamente, Toxine, Virusinfektionen, Stress, etc.

Diese Unterscheidung ist keineswegs selbstverständlich. Sie offenbart eine Wahrheit, die Tierzüchtern sehr wohl bekannt ist. Aber Tierbesitzern fällt es manchmal schwer, die Wirkungen von Genotyp und Umwelt voneinander zu separieren.

Voraussetzung für eine züchterische Reduktion des Auftretens von Merkmalsträgern ist die Aufklärung der kausalen genetischen Ursachen eines Erbfehlers. Erst diese ermöglicht umfassende züchterische Entscheidungen und präventiven Tierschutz.

Klassische Genetik

Die **Grundlagen der Merkmalsausprägung** beruhen auf einer Kombination von Genotypen und Umwelteffekten. Die Komponenten der Umwelt, die zur Ausprägung des Phänotyps beitragen, sind zum Beispiel die Stallumgebung (also Temperatur, Licht, Futter, Bewegungsmöglichkeit, soziale Kontakte), Medikamente die appliziert wurden oder andere Behandlungen. Der **Phänotyp** ist das äußere Erscheinungsbild eines Individuums, also die Ausprägung seines Genotyps in der dazu gehörigen Umwelt.

Der **Genotyp** ist die Summe der Gene eines Individuums. **Gene** sind Abschnitte auf der DNA, durch die u.a. Proteine codiert werden. **Allele** sind zusammengehörende Genpaare, die ein bestimmtes Merkmal kodieren, das an einem Genort (Lokus) lokalisiert ist. Haben die beiden Allele eines Genortes gleiche Genwirkungen, dann handelt es sich um einen homozygoten Genort, sind die beiden Allele eines Genortes verschieden, um einen heterozygoten Genort.

Bei den **Mutationsarten** unterscheidet man u.a.:

- Genom- oder Ploidiemutation (Veränderungen der Chromosomenzahl)
- Chromosomenmutation (Strukturveränderung an Chromosomen)
- Genmutation (erbliche Änderung eines Einzelgens).

Bei dominanter Genwirkung wird von einem Allel ein vollständig wirksames Protein kodiert, unabhängig davon, für welches Protein

das rezessive Allel kodiert. Rezessive Allele können dagegen nur bei einem homozygoten Genotyp eine phänotypische Ausprägung zeigen.

Bei dominanter Vererbung reicht das Vorhandensein eines mutierten Allels an einem Genort aus, um zum Auftreten des Erbfehlers zu führen. Nahe liegender Weise werden die wenigsten Letalfaktoren dominant vererbt, da die Weitergabe eines dominanten Letalgens an die nächste Generation im Normalfall wegen der Letalität nicht erfolgt. Die meisten Letalfaktoren werden deshalb rezessiv vererbt, d. h. nur in homozygoten Tieren, die zwei Allele des Letalgens tragen, tritt die Genwirkung phänotypisch in Erscheinung.

Letalfaktoren sind mit dem Tod des Individuums vor Erreichen des Fortpflanzungsalters verbunden. Je nach Penetranz (Manifestationshäufigkeit) unterscheidet man Letalfaktoren (100%), Subletalfaktoren (>90%), Semiletalfaktoren (>50%) und Subvitalfaktoren (<50%). Bei Letalfaktoren wirkt die natürliche Selektion gegen die Merkmalsträger und senkt so die Genfrequenz langsam ab.

Bei den Genwechselwirkungen unterscheiden wir zwischen Wechselwirkungen von Allelen an einem Genort und den Wechselwirkungen zwischen nicht allelen Genen, also Allelen an verschiedenen Genorten. Sie werden als Epistasie oder Polygenie bezeichnet.

Bei Pleiotropie beeinflusst ein Gen mehrere Merkmale. Kopplung liegt vor, wenn zwei Gene auf einem Chromosom so nahe beieinander liegen, dass es in der Meiose durch Crossing Over nicht regelmäßig zu einer Neukombination kommt. Gekoppelte Gene sind durch ein Kopplungsungleichgewicht nachweisbar. Die Sicherheit der Kopplung hängt ab von der chromosomalen Nähe zwischen den gekoppelten Genorten und der Wahrscheinlichkeit von Rekombinationsereignissen. Kopplung spielt unter anderem eine große Rolle bei der Marker gestützten Selektion.

Neben monogenen Erbgängen folgen viele Erbfehler auch einem polygenen Erbgang. Die Analyse ist in diesen Fällen meist sehr kompliziert. Ein Beispiel für polygene Vererbung ist der Erbgang für spastische Frühparese beim Rind. Bei manchen Erbfehlern kann zudem vermutet werden, dass mehrere Gene beteiligt

sind, die im Zusammenspiel mit Umweltmodifikationen zur Ausprägung kommen (z. B. Nabelhernien).

Der Begründer der klassischen Genetik war der Augustiner Mönch Johann Gregor **Mendel**. Er hat im Jahre 1865 die erste haltbare Theorie der Vererbung aufgestellt, indem er drei Regeln formulierte, die im Prinzip bis heute Gültigkeit haben und in der Erbfehler Genetik nach wie vor eine bedeutende Rolle spielen. Meinen Studenten gebe ich zur besseren Erinnerung eine Eselsbrücke mit auf den Weg: „Uniform spaltet Unabhängigkeit“, denn diese drei Regeln sind:

1. Die Uniformitätsregel

Sie besagt, dass Nachkommen einer reinerbigen (homozygoten) Elterngeneration, die sich in nur einem Merkmal unterscheiden, stets uniform sind, d.h. sie haben den selben Phänotyp.

2. Die Spaltungsregel

Im Falle einer gleichartigen heterozygoten Elterngeneration, spaltet die Nachkommen-Generation in unterschiedliche Phänotypen auf.

3. Die Unabhängigkeitsregel

Zwei unterschiedliche Merkmale werden bei Kreuzung einer reinerbigen Elterngeneration unabhängig voneinander vererbt. Die Merkmale sind frei miteinander kombinierbar. Ab der F2-Generation treten neue Merkmalskombinationen auf. Das gilt allerdings nur für Merkmale, die entweder auf verschiedenen Chromosomen lokalisiert oder auf einem Chromosom weit genug voneinander entfernt sind.

Aufbauend auf Mendels exakten mathematischen Beschreibungen wurde bereits Anfang des zwanzigsten Jahrhunderts diskutiert, ob rezessive Merkmale in natürlichen Populationen allmählich verschwinden oder auf Dauer erhalten bleiben. Bei rezessiven Defektgenen manifestiert sich der Defekt im Phänotyp nur, wenn ein Tier am Genort des Defektgenes homozygot ist. Anlageträger sind heterozygote Tiere, die gesund sind und neben einem unveränderten auch ein defektes Allel tragen. Diese Tiere vererben das Defektallel an die Hälfte ihrer Nachkommen. Bei Verpaarung von zwei Anlageträgern sind 25 % der Nachkommen

Merkmalsträger, 50 % Anlageträger und 25 % tragen nur unveränderte Gene.

Der deutsche Arzt Weinberg und der britische Mathematiker Hardy entwickelten 1908 gleichzeitig die entscheidende Formel, das **Hardy-Weinberg-Gesetz**. Es beschreibt das Gleichgewicht dominanter und rezessiver Merkmale in geschlossenen Populationen. Die Hardy-Weinberg-Regel lautet:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Die Genfrequenz für ein rezessives Merkmal lässt sich aus der Wurzel von q^2 schätzen. Bei dominant-rezessiven Merkmalen kommt der Schätzung der Genfrequenzen eine wichtige Rolle zu. Unter Genfrequenz versteht man die relative Häufigkeit eines Gens in einer Population. Eine Schätzung ist möglich, wenn sich die Population im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befindet. Im Gleichgewicht bleiben Genfrequenzen und Genotypenfrequenzen über mehrere Generationen stabil. Die Genotypenfrequenzen hängen direkt von den Genfrequenzen ab.

Wenn es in der Entwicklungsgeschichte von Rassen oder durch andere Ereignisse zu Flaschenhälsen und Gründereffekten kommt, können solche – an und für sich nicht kritischen Erbdefekte – zu großen Problemen heranwachsen.

Von einem **genetischen Flaschenhals** spricht man, wenn eine Population durch äußere Einflüsse in ihrer Größe stark reduziert worden ist, sich aber später wieder erholt und zu einer größeren Population wird. Diese dann größere Nachfolgepopulation besitzt aber nur einen Gegenpol, der dem zum Zeitpunkt des Flaschenhalses entspricht. Diesen so genannten Founder-Effekt gibt es auch bei neu gezüchteten Rassen, die aus wenigen Zuchttieren entstanden sind oder bei dem schon erwähnten übermäßigen Einsatz einzelner Vatertiere. Grundsätzlich gilt, dass der Verlust von genetischer Varianz in geschlossenen Populationen irreversibel ist.

Als Tierzüchter begleitet mich die Erbfehlerproblematik fast mein ganzes berufliches Leben (Brem, 1987, 2013). Ich werde Ihnen also anhand eines selbst bearbeiteten Beispiels die Bedeutung eines genetischen Flaschenhalses und die Dynamik eines Founder-Effekts in

einer Rinderpopulation demonstrieren. Kurz nach meiner Habilitation war einer meiner ersten Doktoranden ein engagierter junger Tierarzt, Sepp Hondele (1986), der in seiner Doktorarbeit „Felduntersuchungen über Kälberverluste und Missbildungen in Milchviehbetrieben“ 5000 Geburten erfasst hat und dabei auf einen für uns damals neuen Erbfehler beim Braunvieh, die sog. **Arachnomelie** oder Spinnengliedrigkeit gestoßen ist.

Unter 3323 Kälbern aus Brown-Swiss x Braunvieh Kreuzungen haben wir sieben Fälle von Arachnomelie gefunden. Die Frequenz für das Auftreten des Arachnomelie-Syndroms im erfassten Kälberjahrgang betrug 0,21 %, der Brown-Swiss-Blutanteil der Arachnomeliekälber lag zwischen 56 und 75%. Von gesamt neun Arachnomeliekälbern waren die Eltern und Großeltern erfasst worden. Dabei stellte sich heraus, dass einige Tiere gleichzeitig Ahnen von verschiedenen Arachnomeliekälbern und zudem teilweise auch noch untereinander verwandt waren. Der nächste logische Schritt war dann die Ergänzung der Familien um die weiter zurückliegenden Ahnen. Dabei zeigte sich, dass alle erfassten Fälle auf drei reinrassige Brown-Swiss-Ahnen aus den USA zurückgingen. Das wiederum legte den Schluss nahe, dass der Ausgangspunkt für alle beobachteten Fälle eine einzige Mutation war. Bei weiterführenden Befragungen und Erhebungen bewahrheitete sich, was wir auf Grund unserer Daten erwartet hatten, nämlich dass Bauern und tierärztlichen Kollegen dieser Erbfehler bekannt sein musste. Dem war auch so. Das Phänomen war als Glasknochenkrankheit bezeichnet worden, weil speziell die Knochen der Gliedmaßen bei der Geburtshilfe brachen wie Glas. Die missgebildeten Kälber wurden allerdings nicht untersucht, sondern entweder im Misthaufen vergraben oder der Tierkörperverwertung übergeben. Geredet wurde darüber nur hinter vorgehaltener Hand.

Das genetische Ausmaß dieses Defektes war beträchtlich. Durch Pedigree-Analysen zeigte sich, dass der Gendefekt fünf Generationen früher mit Brown-Swiss Sperma ins Land gekommen war (Brem et al. 1984). Zu Beginn der Einkreuzung gab es keine Auffälligkeiten, weil der Gendefekt in der weiblichen Braunviehpopulation nicht vorhanden war. Erst als

die Enkel und Urenkel der “Founderstiere“, die wegen der damals laufenden Umzüchtung des Braunviehs überproportional oft eingesetzt worden waren, auf zunehmend mehr weibliche Nachkommen der Anlageträger trafen, kam es zu den dramatisch verlaufenden Geburten. Dramatisch deshalb, weil nicht nur die Kälber, sondern durch den Geburtsverlauf auch die Mütter oft schwer geschädigt wurden. Als wir auf den Erbfehler Arachnomelie aufmerksam wurden, war bereits jede zehnte Brown-Swiss Kuh Anlageträgerin für diesen Letalfaktor.

Wir haben diese Ergebnisse natürlich den Verbänden mitgeteilt und auch eine strategische Bekämpfung empfohlen. Als Wissenschaftler haben wir selbstverständlich auch publiziert (Brem et al. 1984). Aber, frei nach dem Motto, den Überbringer der schlechten Nachricht zum Schuldigen zu machen, wurde kurzerhand ich zum Totengräber des Braunviehs abgestempelt. Erst als in der Brown-Swiss-Population in der Schweiz, im Nachgang zu Bayern, die Arachnomelie ebenfalls gefunden wurde und konsequente züchterische Gegenmaßnahmen eingeleitet wurden, begann auch in Bayern ein Umdenkungsprozess.

Nach mehr als zwei Jahrzehnten wurde die Arachnomelie auch beim Fleckvieh entdeckt. Kurioserweise wieder durch den - jetzt nicht mehr so jungen ehemaligen Doktoranden, den schon erwähnten Hondele Sepp. Er hat in seiner niederbayerischen Großtierpraxis den ersten Fall einer Arachnomelie auch beim Fleckvieh entdeckt. Man sieht halt, was man kennt. Und er hat ihn aktenkundig gemacht, indem er das tote Kalb in die Tierpathologie der Ludwig Maximilians Universität transportieren ließ.

Bei der Diagnostik von Merkmalsträgern geht es um die **Identifizierung** von Trägern oder genetisch belasteten Tieren. Neben Zufallsbefunden spielen in manchen Fällen Screening-Untersuchungen eine wichtige Rolle. Entscheidend ist aber ohnehin die Diagnose von Heterozygoten, also von Anlageträgern. Die Diagnose genetisch belasteter Tiere stützt sich entweder auf Informationen von Verwandten, Ergebnisse von Heterozygotietests, die Zuchtwertschätzung (BLUP) oder, und dies ist insbesondere heutzutage die Methode der Wahl, auf molekulargenetische Untersuchungen.

Die meisten Erbfehler werden durch rezessive Gene verursacht und verbergen sich in den Anlageträgern. Das Fehlen genetisch belasteter Nachkommen ist noch kein Beweis für die Freiheit der Eltern von einer bestimmten Anlage. Eine solche Aussage kann immer nur mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit getroffen werden. Tritt der Erbfehler dagegen bei einem Nachkommen auf, so ist der Proband definitiv als Anlageträger entlarvt. Das gilt zumindest dann, wenn sichergestellt ist, dass bei der Probenentnahme, der Analyse im Labor und bei der Übermittlung des Ergebnisses kein Fehler passiert ist.

Tritt dagegen kein missgebildetes Kalb auf, so ist der Proband mit einer gewissen Irrtumswahrscheinlichkeit nicht Anlageträger. Um für einen Prüfstier zum Beispiel die Aussage zu treffen, dass er nicht Anlageträger für Arachnomelie ist, darf z. B. unter 35 Kälbern aus Vater-Tochter-Paarung oder unter 162 Kälbern aus der Anpaarung an die Population kein Fall auftreten, wenn eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 1% erreicht werden soll.

Die Dynamik einer Population wird von zufälligen Veränderungen von Genfrequenzen in geschlossenen Populationen beeinflusst. Die genetische Drift ist umso größer, je kleiner eine Population ist. Durch genetische Drift können Gene verloren gehen oder homozygot fixiert werden. Es kommt zu einem Anstieg der Homozygotie. Die übermäßige Verwendung einzelner Vatertiere (Popular Sire Syndrom) führt zu einer Reduzierung der effektiven Zuchtpopulation und der genetischen Varianz, zu einem Inzuchtanstieg und zur Verbreitung von rezessiven Defektgenen. Die effektive Populationsgröße gibt den Umfang einer Population unter Bedingungen der Zufallspaarung an, deren genetische Varianz derjenigen der tatsächlichen Zuchtpopulation entspricht. Bei unseren Rinderpopulationen haben wir effektive Populationsgrößen von etwa 200.

Von **geschlechtsabhängiger Vererbung** spricht man bei Geschlechtskopplung oder bei Geschlechtsbegrenzung. Geschlechtskopplung liegt vor, wenn Gene am Differenzierungssegment des X-Chromosoms lokalisiert sind. Das Merkmal tritt meist nur beim männlichen Geschlecht auf. Weibliche Merkmalsträger

sind grundsätzlich ebenfalls möglich, aber nur dann, wenn der Vater Merkmalsträger und die Mutter Anlageträger gewesen ist.

Bei geschlechtsbegrenzter Vererbung zeigt sich die Genwirkung im Phänotyp eines geschlechtsspezifischen Merkmals nur bei einem Geschlecht. Die dazugehörigen Gene liegen entweder auf dem X-Chromosom oder auf Autosomen.¹

Molekulargenetik

Molekulargenetische Analysen erlauben quasi einen Blick hinter die Fassade auf die Qualität des Fundamentes. Der entscheidende Vorteil ist, dass alle genetischen Informationen eines Individuums in jeder einzelnen somatischen Zelle vorhanden sind. Deshalb ist es nicht von Nöten, auf Keimzellen zurück zu greifen. Vielmehr können neben Blutproben auch vielfältige Gewebeproben wie Ohrstanzproben, Haarwurzeln, Schleimhautabstriche oder Ähnliches als Ausgangsmaterial für die molekulargenetischen Untersuchungen herangezogen werden. Mit dem Gendiagnose-Test ist eine Analyse auf DNS-Ebene möglich, ohne dass ein Genprodukt vorhanden sein muss.

In der molekulargenetischen Erbfehlerdiagnose können direkte oder indirekte Testverfahren benutzt werden. Mit **direkten Gentests** können das Gen und seine Defektmutante sicher voneinander unterschieden werden. Bei einem **indirekten Gendiagnostest** sind das gesuchte Gen und seine Varianten molekulargenetisch noch nicht analysiert. Die Diagnose muss in diesen Fällen über einen polymorphen DNS-

¹ Falls Sie sich speziell für diese Aspekte der Vererbung interessieren, weise ich Sie gerne auf ein kommendes Symposium hin. Das Thema lautet: „Geschlechtsabhängige Vererbung - mehr als Gender und Sex“. Es wird gemeinsam von der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Deutschen Akademie der Wissenschaften und der Veterinärmedizinischen Universität veranstaltet. Termin ist der 27. und 28. März 2014. Die Vorträge werden im Festsaal der Akademie in Wien gehalten werden, dem schönsten Hörsaal Österreichs. Sie alle sind herzlich eingeladen, an dieser Veranstaltung teilzunehmen und ich lade Sie speziell zum Symposiums Heurigen ein, der am Donnerstagabend stattfinden wird. Die einzige Bedingung, um die ich Sie bitte ist, dass Sie sich anmelden, damit wir den Überblick nicht verlieren. Wir erheben keinen Tagungs- oder Unkostenbeitrag.

Kopplungsmarker laufen. Das hat zur Folge, dass immer nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage getroffen werden kann. Die Sicherheit dieser Aussage hängt von der Entfernung des Kopplungsmarkers vom Defektallel ab. Je geringer die Entfernung ist, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit von Rekombinationsereignissen zwischen diesen beiden Genorten und umso höher ist der Wert des Kopplungsmarkers. Ein Beispiel für einen indirekten Gendiagnostest ist der für den beim Brown-Swiss bedeutenden Erbfehler Weaver (BPDME = Bovine progressive degenerative Myeloencephalopathie) entwickelte DNS-Kopplungsmarker.

Die molekulargenetische Gendiagnose ermöglicht unabhängig von der phänotypischen Merkmalsausprägung (Merkmalsträger) eine Erkennung von heterozygoten Genotypen (Anlageträger) mit sehr hoher Diagnosesicherheit. Die Gendiagnose ist ein Eigenleistungsergebnis, d.h. sie kann ohne das Entstehen erbfehlerbelasteter Nachkommen erstellt werden. Sie ist im Prinzip vor jeder Zuchtbenutzung möglich, sogar schon bei Embryonen können entsprechende Diagnoseverfahren durchgeführt werden.

Grundsätzlich haben auch molekulargenetische diagnostische Verfahren Limitationen: Sie gelten häufig nur rassespezifisch, sind nur bei monogenen umweltunabhängigen Erkrankungen zuverlässig und es kann, da sie nur eine spezifische Mutation nachweisen, zu falsch negativen Befunden kommen.

Durch molekulargenetische Diagnosemöglichkeiten wird die genetische Last zunehmend zu einer solchen. In einer Population gibt es so viele rezessive Defektallele, die im homozygoten Zustand letal sind, dass jedes Individuum mehrere solcher letaler Defektallele, die auch als letale Bürde bezeichnet werden, trägt. Ein Schätzwert ist die Zahl von durchschnittlich fünf Letaläquivalenten, wobei als Letaläquivalent ein Gen bezeichnet wird, das in homozygoter Form das Erreichen der Geschlechtsreife unterbindet. Das war zwar auch früher schon so, aber seit diese Letaldefekte in zunehmendem Maße genetisch diagnostizierbar sind, müssten sie zum Zuchtausschluss führen.

Berücksichtigt man fürderhin, dass pro Generation und Individuum etwa 200 neue Mutati-

onen entstehen, kann man letztendlich zusätzlich erwarten, dass jedes Individuum durchschnittlich eine neue Variante enthält, die sich (homozygot) im Phänotyp niederschlagen kann.

Durch die **Genomische Sequenzierung** ist zu erwarten, dass sich unser Wissen auf diesem Gebiet noch sehr erweitern wird. Das ist gut vorstellbar, wenn man sich vergegenwärtigt, dass die vollständige Re-Sequenzierung eines Genoms heute schon weniger als EUR 3.000,- kostet und einschließlich der Datenanalyse innerhalb eines Vierteljahres umgesetzt werden kann.

Es wird auch daran gearbeitet, für konkrete Erbfehler, die auf kleineren SNP-Chips (single nucleotide polymorphisms) nicht direkt bestimmbar sind, diese fehlenden Daten durch Imputing zu vervollständigen. Imputing ist der Versuch, fehlende Informationen aus vorhandenen SNP quasi hochzurechnen oder zuzurechnen. Bei der genomischen Selektion werden solche Imputing-Verfahren verwendet, um gesuchte Genotypen aus beispielsweise 3000 Typisierungen auf die Daten, die man aus einem „high density Chip“ erhalten würde, hochzurechnen.

Mit Imputing wird also versucht, nicht typisierte SNPs zu bestimmen. Dieses Vorgehen funktioniert jedoch nur dann befriedigend, wenn ausreichend viele Vorfahren vorher mit dem dichteren Chip bereits typisiert worden sind. Es zeigte sich, dass in der gegebenen Situation die Imputation als moderne indirekte Diagnostik nur als eine Vorselektion für einen direkten Gentest dienen kann. Eine kombinierte Analyse von pathologischen Befunden, direkter Diagnostik sowie High Density-Genotypisierung für SDM und SMA bestätigte, dass nur eine direkte Diagnostik letzte Gewissheit bringt (Medugorac 2014).

Vor drei Jahren hatten wir an der Veterinärmedizinischen Universität ein Symposium mit dem Titel „Das Gläserne Tier: Ein- und Ausblicke in Genome und Gene von Haustieren“, wo dazu wichtige Ansätze vorgestellt worden sind (Brem 2012). Ein weiteres gemeinsames Symposium im März letzten Jahres war dem Thema „Erbfehler und Erbkrankheiten – „Erb-sünden“ ohne Sündenfall?“ gewidmet (Brem 2013).

Bekämpfung von Erbfehlern

Bei der Erbfehlerbekämpfung ist die Population der Patient.

Die Erbfehlerbekämpfung ruht auf drei Säulen: Diagnose, Bekämpfung (Therapie) und Prophylaxe. Die genetische Diagnostik von Erbfehlern erfolgt über die Erbllichkeit eines Defektes, die Diagnose von Merkmalsträgern oder die von Heterozygoten. Hinweise auf eine genetische Grundlage eines Defektes können aus der Symptomatik, dem Manifestationsalter, der Rassehäufigkeit, oder aus familiärer Häufung abgeleitet werden. Bei der Pedigree-Analyse wird bei einem Merkmalsträger auf der mütterlichen und väterlichen Seite des Pedigrees nach gemeinsamen Ahnen gesucht, treten mehrere Merkmalsträger auf, wird nach gleichen Ahnen bei allen Merkmalsträgern gesucht.

Keine Maßnahme der letzten Jahrzehnte hat die Rinderzucht ähnlich umfassend beeinflusst wie die Einführung der künstlichen Besamung. Leider führt der populationsweite Einsatz dieser Züchtungstechnik jedoch nicht ausschließlich zu vorteilhaften züchterischen Effekten. Auf eine mögliche Gefahr, die aus der starken Verbreitung einzelner Stiere resultieren kann, wies bereits Götze im Jahre 1949 hin. In einem Vortrag über „Stand und Ziele der Samenübertragung beim Rind“ auf der Hochschultagung in Hannover, forderte er die Prüfung der Nachzucht von Besamungsstieren auf Erbgesundheit, also Freiheit von Missbildungen, Lebensschwäche, Letalfaktoren, Erbfehler und Erbdispositionen und verlangte, dass erkannte Anlageträger umgehend aus der künstlichen Besamung entfernt werden sollten.

In unseren Tagen hat sich diese Situation weiter verschärft. Der massive Einsatz einzelner Stiere verringert die effektiven Populationsgrößen und kann dazu beitragen, dass sich einzelne - defekte - Allele sehr schnell verbreiten. Problematisch ist, dass dies, insbesondere wenn es sich um noch nicht untersuchte Erbfehler handelt, in der Regel nicht bemerkt wird. Vor allem Erbkrankheiten, die zu Krankheiten führen, die erst postnatal auftreten, also bei denen sich der pathologische Phänotyp erst im Laufe des Lebens zeigt, werden häufig erst nach großer zeitlicher Verzögerung entdeckt. Die züchterische Bekämpfung ist in

diesen Fällen schwierig, da das Auftreten pathologischer Symptome und die Geburt zeitlich voneinander getrennt sind, so dass ein genetischer Hintergrund meist nicht unmittelbar in Betracht gezogen wird.

Grundsätzlich ist es bei allen „neuen“ Allelen so, dass sie erst nach zwei bis drei Generationen, wenn dieses Allel auch bei den weiblichen Paarungspartnern eine entsprechende Frequenz erreicht hat, zum verstärkten bis massiven Auftreten von Merkmalsträgern kommt. Deshalb wird versucht, durch Re-Sequenzierung von Schlüssel-Ahnen, systematisch nach Defekt Allelen zu suchen. Auch die Analyse von Stopp-Mutationen oder die Suche nach fehlenden Homozygoten erlaubt eine vorausschauende Erbfehler-Diagnostik, die nicht von einem klassischen Erbfehler-Monitoring abhängig ist (Fries 2014).

Pausch, Jung und Fries (2014) konnten über genomweite Analysen einen Gendefekt beim Fleckvieh lokalisieren, der im homozygoten Zustand zu drastisch reduzierter Fruchtbarkeit bei Stieren führt. Überraschenderweise waren alle bei diesen Stieren routinemäßig erfassten Ejakulat-Parameter unauffällig, so dass diese männliche Subfertilität dadurch nicht erkannt werden konnte. Damit war es auch nicht möglich, züchterische Konsequenzen anzusetzen. Bei weiblichen Tieren zeigt sich kein negativer Effekt und auch die homozygoten Stiere sind ansonsten vollkommen gesund. Erst durch diese neue Analytik wurde dieser wichtige Gendefekt entdeckt. Jetzt können Anlageträger so rechtzeitig identifiziert werden, dass sie nicht in den Besamungseinsatz gelangen.

Molekulargenetische Untersuchungen erlauben bei zuverlässiger Anlageträger-Diagnostik einen gezielten Zuchteinsatz mittels strategischer Paarungen, wenn dies damit verbunden ist, dass die Nachkommen untersucht werden und die daraus resultierenden Informationen genutzt werden, nur die an diesem die Genort erbgesunden Nachkommen für die Weiterzucht zu verwenden. Das hat den Vorteil, dass die genetische Varianz und positive Gene in der Population weitgehend erhalten bleiben können.

Wenn es für einen Erbdefekt molekulargenetische Diagnoseverfahren gibt, ist die Tierzucht erstmals in ihrer über zehntausendjährigen

Geschichte in der Lage, Populationen prinzipiell innerhalb einer einzigen Generation gänzlich von einem bestimmten Erbdefekt zu befreien. Es ist auch möglich, die Verbreitung bestimmter Erbfehler kontrolliert zu verfolgen, wenn alle Zuchttiere bzw. deren Nachkommen beprobt und diagnostiziert werden. Durch innovative Systeme der Probengewinnung mittels Ohrstanzen beim Einziehen der Lebensohrmarken, zeitsparenden Einschnitt-DNA-Isolationsverfahren und vollautomatisierten DNA Analysen könnten ganze Populationen mit vergleichsweise geringem Kostenaufwand getestet werden.

Zentrale Aufgabe der Tierzucht ist die Auswahl der richtigen Elterntiere für die folgende Generation. Dabei spielt die Freiheit von Letal- und Defektallelen eine wichtige Rolle. Diese Entscheidungen sind, das ist leicht vorstellbar, nicht unproblematisch, gerade weil es heutzutage technisch in vielen Fällen möglich ist, die Anlageträger zu identifizieren. Deshalb suchen wir nach Wegen, diesem Dilemma zu entkommen. Der Vorteil im tierzüchterischen Bereich, den wir uns zu Gute halten, bei der Zuchtwahl selektieren zu können, mutiert hier zur Verantwortung, mit der wir richtig umgehen müssen.

Leider ist das Bewusstsein für die Notwendigkeit der Bekämpfung von Erbfehlern in der Landeszucht nicht sehr ausgeprägt. Auf Nachfrage bestätigte mir das Institut für Pathologie an unserer Universität, dass sie im Jahr maximal ein Handvoll Erbfehler-Merkmalsträger von Nutztieren aus ganz Österreich zu sehen bekommen. Diese Fälle seien in der einen oder anderen Weise so auffallend, dass sie von der Kollegenschaft als Kuriositäten fürs Museum eingestuft und deshalb eingeschickt werden. Mit einem Erbfehler-Screening hat das nicht wirklich was zu tun. Erfreulicherweise gibt es aber jetzt züchterisch geleitete Initiativen zur systematischen Erfassung von Erbfehlern.

Die Frage, ob ein **Zusammenhang zwischen Erbfehler und Leistung** besteht, ist bei der Erbfehlerbekämpfung für die Tierzucht von zusätzlicher Bedeutung. Wenn kein Zusammenhang besteht, ist zu erwarten, dass die Allelfrequenz auch ohne gezielte Maßnahmen im Zuchtprogramm stabil bleibt. Gegen einen

Zusammenhang resp. eine Abhängigkeit spricht, wenn beispielsweise die Allelfrequenzen bei Stieren und Kühen gleich hoch sind, wie sich das etwa bei Weaver und Arachnomelie zeigt. Aber bei SMA, der Spinalen Muskelatrophie und SDM, der Spinalen Demyelinisierung, die durch kombinierte Flaschenhals- und Gründereffekte in der Braunvieh-Brown-Swiss Population zur Verbreitung gekommen sind, sind die Allelfrequenzen bei Stieren höher als bei Kühen. Hier liegt die Vermutung nahe, dass Tiere mit heterozygotem Genotyp (Aa) besser dem Zuchtziel entsprechen. Hoeschele und Meinert (1990) haben mit Hilfe von Kopplungsanalysen für Weaver festgestellt, dass in neun untersuchten Stierfamilien Trägerkühe im Durchschnitt um 691 kg mehr Milch pro Laktation produzierten als Nicht-Trägerkühe. Eine Analyse von Fürst (2000) zeigt, dass nur 6,5% der Kühe hundertprozentig frei sind von SMA, Weaver und Spinnengliedrigkeit und dass es deutlich mehr Topstiere gibt, die Anlageträger für SMA sind als solche für Weaver oder Arachnomelie.

Tierzucht und Genetik müssen in vertrauensvoller und verantwortungsbewusster Zusammenarbeit mit der Veterinärmedizin daran arbeiten, neue nachteilige Entwicklungen bei Erbfehlern rechtzeitig zu erkennen und zu benennen, sowie neue Zuchtstrategien zu entwickeln, welche eine effiziente Bekämpfung mit Rücksicht auf die genetische Vielfalt kombinieren.

Literaturverzeichnis

- Brem, G., R. Wanke, J. Hondele und E. Dahme (1984). Zum Auftreten der Arachnomelie in der Braunvieh x Brown-Swiss Population Bayerns. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 97,393-397.
- Brem, G. (1987) Die Bedeutung der Erbfehler in der Besamungszucht 13. Bayerischer Tierärztetag, Rosenheim, 6.-9.5.1987
- Brem, G. (2012) Das „gläserne“ Tier: Ein- und Ausblicke in Genome und Gene von Haustieren. Gemeinsames Symposium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW), Nova Acta Leopoldina, Deutsche Akademie der Natur-

- forscher Leopoldina e.V., Halle, Nova Acta Leopoldina, N.F. Band 113, Nr. 388, 342 S.
- Brem, G. (2013) Brems *Nutztierleben*. An- und Einsichten eines Tierzüchters in der Tiermedizin, in Vorbereitung. Verlag der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien, 551 S.
- Brem, G. (2014) „Erbfehler und Erbkrankheiten – „Erbsünden“ ohne Sündenfall?“ Gemeinsames Symposium der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und der Leopoldina am 21.-22.03.2013 in Wien. Nova Acta Leopoldina, in Druck.
- Comberg, G. (1984) Die deutsche Tierzucht im 19. und 20. Jahrhundert. Ulmer Verlag.
- Fries, R. (2014) Vorausschauende Erbfehler-Diagnostik durch Re-Sequenzierung von Schlüsselalenen. In: Brem, G. „Erbfehler und Erbkrankheiten – „Erbsünden“ ohne Sündenfall?“ Nova Acta Leopoldina, in Druck.
- Fürst, C. (2000) Analyse der Erbfehlersituation. Vortrag beim 2. Arbeitsseminar „Braunvieh“ im Rahmen des Forschungsprojektes Zuchtplanung und Optimierung der Zuchtprogramme für die Rassen Fleckvieh und Braunvieh. Salzburg, 23/24. Februar 2000.
- Hoeschele I. und Meinert T.R. (1990) Association of genetic defects with yield and type traits: the weaver locus effect on yield. *J Dairy Sci.*73(9):2503–2515.
- Hondele, J. (1986) Felduntersuchungen über Kälberverluste und Missbildungen in Milchviehbetrieben. München: Diss. med. vet. <http://omia.angis.org.au/home/> Online Mendelian Inheritance in Animals
- Medugorac, I. (2014) Indirekte und direkte Diagnostik monogen bedingter Merkmale in der Tierzucht. In: Brem, G. „Erbfehler und Erbkrankheiten – „Erbsünden“ ohne Sündenfall?“ Nova Acta Leopoldina, in Druck.
- Pausch, H., Jung, S. und Fries R. (2014) Das Management von „neuen“ Erbkrankheiten beim Fleckvieh. In: Brem, G. „Erbfehler und Erbkrankheiten – „Erbsünden“ ohne Sündenfall?“ Nova Acta Leopoldina, in Druck.
- Pirchner, F. (1979) Populationsgenetik in der Tierzucht. Eine Einführung in die theoretischen Grundlagen. Parey Verlag, Hamburg, Berlin.

Aktueller Stand der Erbfehlersituation beim Rind in Österreich

Christian Fürst und Hermann Schwarzenbacher

1. Einleitung

Erbfehler sind in der Rinderzucht nichts Neues, wurden aber vor allem im letzten Jahr verstärkt ins Gedächtnis gerufen. Untersuchungen der DNA deuten darauf hin, dass praktisch jedes Tier Träger gleich mehrerer Erbfehler ist. Diese Varianten bleiben jedoch zunächst verdeckt, da der Defekt meist erst dann zur Ausprägung kommt, wenn Vater und Mutter den Defekt weitervererben.

Durch die neuen Methoden der Genomforschung ist es jetzt möglich, Erbfehler schnell zu identifizieren und damit in der Selektion zu berücksichtigen.

In diesem Beitrag soll ein Überblick über die aktuell in Österreich bekannten Erbfehler und deren Häufigkeit gegeben werden.

2. Wichtigste Erbfehler

Bei den in der Folge dargestellten Erbfehlern und genetischen Besonderheiten handelt es sich um die aktuell bekannten bzw. veröffentlichten Erbfehler bei den verschiedenen Rinderrassen in Österreich.

Fleckvieh:

- Spinnengliedrigkeit (Arachnomelie): A
- Zwergwuchs: DW
- Fanconi-Bickel, Minderwuchs: FH2
- Thrombopathie: TP
- Zinkdefizienz-like Syndrom: ZDL
- Bovine männliche Subfertilität: BMS

Braunvieh:

- Spinnengliedrigkeit (Arachnomelie): A
- Weaver: W
- SMA: M
- SDM: D
- Braunvieh-Haplotyp 2: BH2

Holstein:

- BLAD: BL
- Brachyspina: BY
- CVM: CV

Grauvieh:

- Demetz-Syndrom

Nach derzeitigem Wissensstand zeigen alle angeführten genetischen Besonderheiten und Erbfehler einen monogen homozygot rezessiven Erbgang. Das bedeutet, dass nur ein Genort verantwortlich ist (monogen) und das spezifische Erscheinungsbild nur dann zum Vorschein kommt, wenn das Defektallel an einem Genort reinerbig (homozygot) auftritt. Das ist wiederum nur möglich, wenn das Tier die beiden Defektallele sowohl vom Vater als auch von der Mutter geerbt hat, also beide Eltern Anlageträger sind.

Das jeweils beschriebene **Erscheinungsbild** bezieht sich immer auf reinerbige (homozygote) Träger des Defektallels. **Mischerbige (heterozygote) Tiere zeigen selbst keinerlei Beeinträchtigungen!**

Es werden die **Rassen** angeführt, die den jeweiligen Erbfehler veröffentlichen. Das bedeutet jedoch nicht automatisch, dass dieser Erbfehler nur bei diesen Rassen auftritt!

Bei der angegebenen **Allelfrequenz** (häufig auch als Genfrequenz bezeichnet) handelt es sich jeweils um die Frequenz bei den im Jahr 2013 in Österreich geborenen weiblichen Tieren. Die Allelfrequenz besagt, wie häufig das mutierte (kranke) Allel in der Population vorkommt. Diese Frequenz wird ausgehend von bekannten Trägern bzw. Nicht-Trägern in der Abstammung berechnet. Ein mischerbiger Träger (Aa) weist z.B. eine Allelfrequenz von 50% auf (1 gesundes, 1 krankes Allel). Wird dieser Träger an eine freie Kuh (AA) angepaart, hat der Nachkomme eine rechnerische Allelfrequenz von 25% (jeweils eine Hälfte der Nachkommen ist Aa bzw. AA).

Die Allelfrequenz darf aber nicht mit der Trägerwahrscheinlichkeit verwechselt werden. Vereinfacht kann man bei niedrigen Erbfehlerfrequenzen sagen, dass die Trägerwahrscheinlichkeit

das Doppelte der Allelfrequenz ist. Bei einer Allelfrequenz von z.B. 5%, kann man also von etwa 10% Trägern (Aa) in der Population ausgehen.

2.1 Arachnomelie, Spinnengliedrigkeit (A):

Erscheinungsbild: Kälber werden tot geboren oder sterben kurz nach der Geburt. Auffällig sind die dünnen Röhrenknochen, der verkrümmte Rücken und das häufig verkürzte Unterkiefer. Durch die versteiften und brüchigen Gliedmaßen kommt es neben dem Verlust des Kalbes oft auch zu Verletzungen der Kuh bei der Geburt.

Rassen: Fleckvieh, Braunvieh

Hintergrund:

- Fleckvieh: geht auf SEMPER (SENAT) zurück

Allelfrequenz: ca. 0,5%

- Braunvieh: geht auf BEAUTICIAN – LILASON – LARRY zurück

Allelfrequenz: ca. 1,5%

Gentest bei beiden Rassen möglich (unterschiedlicher Genort)

Beispiele von Anlageträgern:

- Fleckvieh: EGEL, EGOL, NAAB, NORIKER, REXON, ROMEL

- Braunvieh: AMARANTO, NORVIC

Literatur: Brem et al., 1984, Buitkamp et al., 2011, Drögemüller et al., 2009



Foto: TGD Bayern e.V. © 2005

Foto: Arachnomelie, TGD Bayern

2.2 Bovine Leukozytenadhäsionsdefizienz BLAD (BL):

Erscheinungsbild: Durch gestörte Immunabwehr erkranken und sterben Tiere in den ersten Lebenswochen an Infektionen.

Rassen: Holstein

Hintergrund: geht auf PENSTATE IVANHOE STAR bzw. dessen Vater OSBORNDALE IVANHOE zurück

Allelfrequenz: ca. 0,5%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: EIFER, EMERSON, ENEHOULD, FATAL, LEADERSHIP, STARDOM

Literatur: Nagahata, 2004

2.3 Bovine männliche Subfertilität (BMS):

Erscheinungsbild: Reinerbige männliche Tiere (KB und Natursprung) sind fast völlig unfruchtbar; bei mischerbigen und generell bei weiblichen Tieren gibt es keine Auswirkungen.

Rassen: Fleckvieh

Hintergrund:

Ursache: Spermium kann nicht oder nur erschwert in die Eizelle eindringen

geht auf HAXL zurück

Allelfrequenz: ca. 7%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: HUMID, LOTARRY, MANTON, GS MG, RALBIT, GS RAVE, REGIO, ROMARIO, ROMEN

Literatur: Pausch et al., 2014

2.4 Brachyspina (BY):

Erscheinungsbild: Verkürzte Wirbelsäule, verlängerte Gliedmaßen, Missbildung der Organe, embryonaler Frühtod, es wird kein lebensfähiges Kalb geboren.

Rassen: Holstein

Hintergrund: geht auf SWEAT HEAVEN TRADITION zurück

Allelfrequenz: ca. 2%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: BOLTON, CASSANO, CHAMPION, CLEITUS, JETLAG, LEADMAN, NOVIZE, RAMOS

Literatur: Agerholm et al., 2006



Foto: Brachyspina, Agerholm und Peperkamp, 2007 (www.biomedcentral.com)

2.5 Braunvieh-Haplotyp 2 (BH2):

Erscheinungsbild: Höhere Totgeburtenrate und deutlich erhöhter Anteil an Aufzuchtverlusten durch höhere Krankheitsanfälligkeit.

Rassen: Braunvieh

Hintergrund: geht auf RANCHO RUSTIC MY DESIGN zurück

Allelfrequenz: ca. 7%

Beispiele von Anlageträgern: BLEND, COLLECTION, EMERALD, EMORY, SENSATION, PAYSSLI, PRESET, TRILOGY, VOGUE, ZEPHIR, ZOLDO

Literatur: Schwarzenbacher et al., 2012



Foto: reinerbiger BH2-Träger mit gleichaltrigem Vergleichstier, Birkenmaier

2.6 Complex Vertebral Malformation CVM (CV):

Erscheinungsbild: Schwere Entwicklungsstörung der Wirbelsäule, missgebildete Gliedmaßen, Kälber abortiert, zu früh oder tot geboren.

Rassen: Holstein

Hintergrund: geht auf CARLIN-M IVANHOE BELL bzw. dessen Vater PENSTATE IVANHOE STAR zurück

Allelfrequenz: ca. 1%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: DANTE, DURHAM, DYNASTY, CONVINCER, ENEHOULD, GOODTIME, JESTHER, KIRBY, LONARD, SIERRA, SOUTHWIND

Literatur: Duncan et al., 2001



Foto: CVM, Georg-August-Universität Göttingen

2.7 Demetz-Syndrom:

Erscheinungsbild: ähnlich Weaver aber früher, Lähmung der Hinterbeine, Störung der Muskelkoordination, im Alter von etwa 3 bis 4 Monaten Festliegen.

Rassen: Grauvieh

Hintergrund:

Geht auf Kuh GUSTI zurück

Allelfrequenz: ca. 3%

Gentest möglich

Literatur: Drögemüller et al., 2011

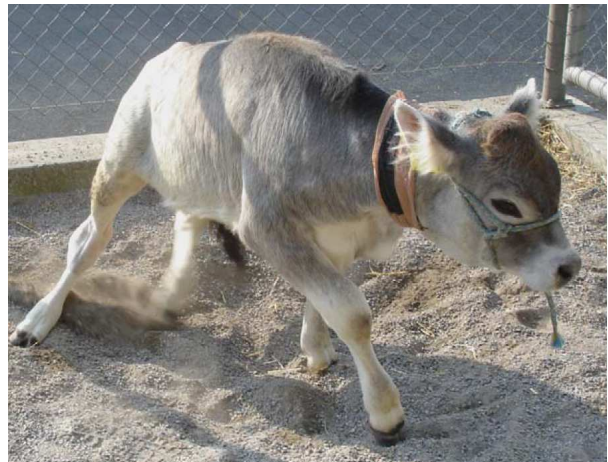


Foto: Demetz, Drögemüller et al., 2011

2.8 Fanconi-Bickel Syndrom, Minderwuchs (FH2):

Erscheinungsbild: Kälber zeigen niedrigeres bis normales Geburtsgewicht, aber dann massives Zurückbleiben im Wachstum. Männliche Tiere haben meist eine schmale ‚weibliche‘ Kopfform.

Rassen: Fleckvieh

Hintergrund:

Ursache: Störung im Zuckerstoffwechsel

Ursprung nicht bekannt

Allelfrequenz: ca. 5%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: MADERA, GS MALF, MANDL, MERTIN, GS RUMGO, WALDBRAND, WINNIPEG, WITZBOLD



Foto: reinerbiger FH2-Träger mit gleichaltrigem Vergleichstier, Schwarzenbacher

2.9 Spinale Dysmyelinisierung SDM (D):

Erscheinungsbild: Festliegen ab Geburt häufig in Seitenlage mit gestreckten Beinen, Mondguckerhaltung, meist Abgang in der ersten Lebenswoche.

Rassen: Braunvieh

Hintergrund: geht auf ELEGANT zurück

Allelfrequenz: ca. 7%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: DOTSON, PRESIDENT, TELSTAR, VOGUE

Literatur: Agerholm und Andersen, 1995



Foto: SDM, Thomsen et al., 2010

2.10 Spinale Muskelathrophie SMA (M):

Erscheinungsbild: Lähmungserscheinungen im Alter von 3 bis 5 Wochen, Festliegen, Lungenentzündung, Kälber werden selten älter als 2 Monate.

Rassen: Braunvieh

Hintergrund: geht auf DESTINY zurück

Allelfrequenz: ca. 2,5%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: EMSTAR, ETPAT, JACKPOT, JETWAY, JUPAZ, MATTHEW, STRETCH IMPROVER, TARGET

Literatur: El-Hamidi et al., 1989

2.11 Thrombopathie, Bluterkrankheit (TP):

Erscheinungsbild: normales Allgemeinbefinden, leiden aber nach Verletzungen, Injektionen oder chirurgischen Eingriffen an anhaltenden Blutungen der Haut, der Nase und Schleimhäute durch massiv beeinträchtigte Blutgerinnung. Kann bis zum Tod führen.

Rassen: Fleckvieh

Hintergrund: Ursache: Massive Störung der Blutgerinnung

geht auf RAD1 und RENNER (aber nicht auf REDAD) zurück

Allelfrequenz: ca. 7%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: RALBO, RANDY, RENGER, REPORT, RESOLUT, ROUND UP, RUMBA, GS RUMGO, GS VANDOR, VANSTEIN

Literatur: Jansen et al., 2013



Foto: TP, Pfitzner

2.12 Weaver (W):

Erscheinungsbild: wird im Alter von 5 bis 18 Monaten sichtbar, Rückenmarksveränderung, Probleme beim Aufstehen, unsicherer, schwankender Gang, Muskeln in Nachhand bilden sich zurück, führt zu Festliegen und Tod durch Pansenlähmung.

Rassen: Braunvieh

Hintergrund: Ursache: Erkrankung des zentralen Nervensystems

geht auf DAPPER zurück

Allelfrequenz: ca. 2,5%

indirekter Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: AUTSOWIK, BARBARAY, MATTHEW, PROLINER, TARGET, ZAK, ZELAD

Literatur: Leipold et al., 1973



Foto: Weaver, Casanova

2.13 Zinkdefizienz-like Syndrom (ZDL):

Erscheinungsbild: Kälber werden gesund geboren, zeigen dann aber wiederkehrende Durchfall- und Atemwegserkrankungen. Im Alter von ca. 6 bis 12 Wochen zeigen sich entzündliche Hautveränderungen, die einer Hauterkrankung bei Zinkmangel ähnlich sind, führt zum Tod.

Rassen: Fleckvieh

Hintergrund: geht vermutlich auf STREITL (bzw. dessen MV HARTL) zurück

Allelfrequenz: ca. 0,5%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: FIDELIS, HERICH, MATREI, STREITL

Literatur: Jung et al., 2014



Foto: ZDL, Langenmayer

2.14 Zwergwuchs (DW):

Erscheinungsbild: Geburtsgewicht meist nur zwischen 15 und 20 kg, langsames Wachstum, typische spitze Kopfform mit gerader Nasenlinie, häufig Unterkieferverkürzung.

Rassen: Fleckvieh

Hintergrund: geht auf POLZER zurück

Allelfrequenz: ca. 2,5%

Gentest möglich

Beispiele von Anlageträgern: LAVENT, MAURER, PASTA, RASPUTIN, WILLE

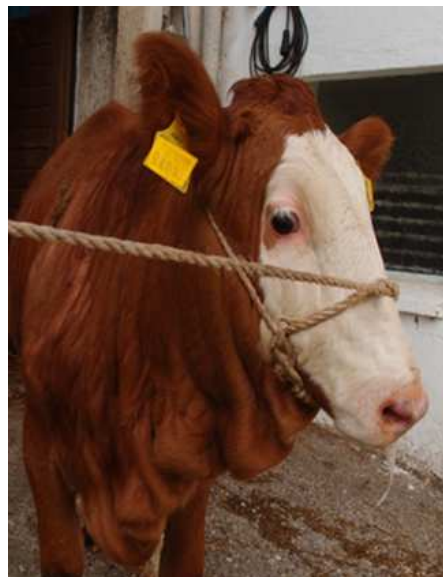


Foto: DW, Schwarzenbacher

3. Bedeutung in Österreich

3.1 Allelfrequenzen

In den Abbildungen 1 bis 4 sind die (wie unter Punkt 2 beschrieben) errechneten Allelfrequenzen der in Österreich geborenen weiblichen Tiere dargestellt. Beim Fleckvieh (Abb. 1) liegen die Allelfrequenzen zwischen 0,5 (Spinnengliedrigkeit) und 7% (BMS). Der scheinbare Anstieg bei einigen Erbdefekten liegt vor allem an der gestiegenen Untersuchungshäufigkeit durch die Genomdaten aus der genomischen Zuchtwertschätzung und muss daher nicht real sein.

Mit jeweils ca. 7% liegen SDM und BH2 beim Braunvieh (Abb. 2) relativ hoch, SMA ist sehr stark zurückgegangen.

Bei Holstein (Abb. 3) liegen die Allelfrequenzen in den letzten Jahren unter 3%, nachdem die Frequenz bei BLAD schon bei über 7% war. Die Frequenzen sind allerdings möglicherweise unterschätzt, weil nur eine begrenzte Anzahl an Untersuchungsergebnissen vorliegt. Beim Grauvieh (Abb. 4) ist auch der Verlauf für das Demetz-Syndrom bei den Stieren dargestellt. Hier ist zu sehen, dass die Frequenz schon bei 20% gelegen ist, worauf aufgrund der Verfügbarkeit eines Gentests Trägerstiere

vom Tiroler Grauviehzuchtverband konsequent aus der Zucht ausgeschlossen wurden. Dadurch wurde binnen kürzester Zeit die Allelfrequenz bei den Stieren auf Null gesenkt.

Das hat zur Folge, dass die Frequenz auch bei den weiblichen Tieren bereits sehr stark gesunken ist.

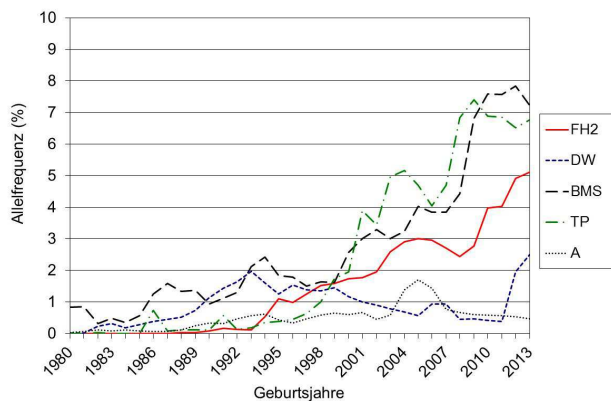


Abb. 1: Allelfrequenzen bei den weiblichen Tieren beim Fleckvieh.

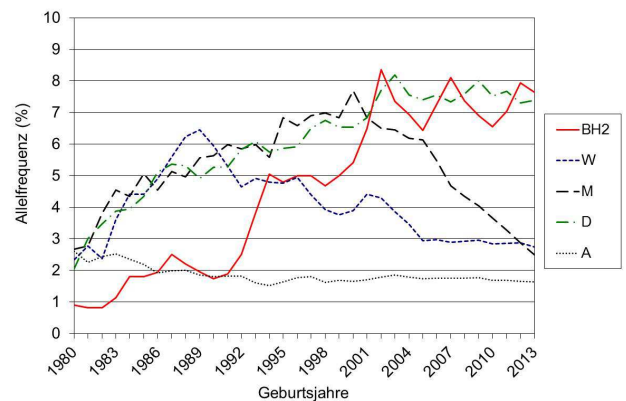


Abb. 2: Allelfrequenzen bei den weiblichen Tieren beim Braunvieh.

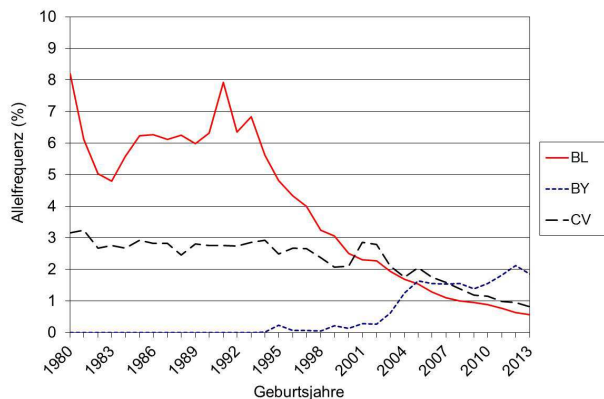


Abb. 3: Allelfrequenzen bei den weiblichen Tieren bei Holstein.

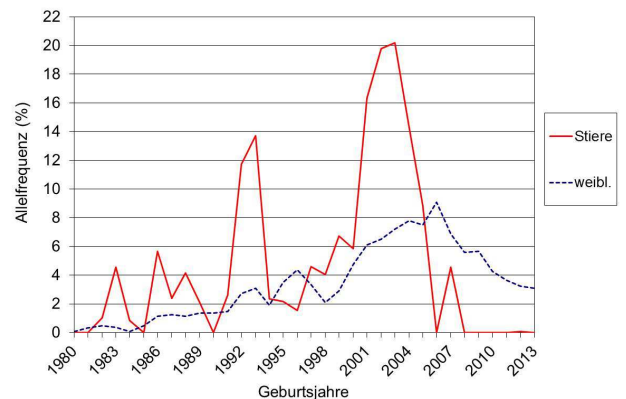


Abb. 4: Allelfrequenzen für das Demetz-Syndrom bei KB-Stieren und weiblichen Tieren beim Grauvieh.

3.2 Auftreten der Erbfehler

Aus dem Erbgang von homozygot rezessiven Erbfehlern ist bekannt, dass es bei Anpaarung zweier Anlageträger bei einem Viertel der Kälber zum Auftreten des Erbfehlers kommt, die Hälfte der Kälber ist Anlageträger aber gesund, ein Viertel ist frei vom Defektallel.

Bei Anpaarung eines Anlageträgers an ein freies Tier, sind alle Nachkommen gesund (aber die Hälfte ist Träger). Bei der Anpaarung eines Anlageträgers an nicht untersuchte Kühe, deren Väter ebenfalls Anlageträger sind, ist bei jedem 8. Kalb mit der Ausprägung des Erbfehlers zu rechnen.

Auf Populationsebene ist in Tabelle 1 ein Überblick über das theoretisch erwartete Auftreten des Erbfehlers bei reiner Zufallspaarung bzw. bei Anpaarung mit einem bekannten Träger für unterschiedliche Allelfrequenzen dargestellt. Bei einem Erbfehler mit einer Allelfrequenz von z.B. 3% ist bei 9 von 10.000 zufälligen Paarungen mit dem Auftreten des Erbfehlers zu rechnen. In der Praxis ist der Wert meist niedriger als bei Zufallspaarung, weil in der Regel enge Inzuchtspaarung vermieden wird. Bei Anpaarung eines Anlageträgers in einer Population mit 3% Allelfrequenz ist in 15 von 1.000 Anpaarungen mit dem Auftreten des Erbfehlers zu rechnen.

Tabelle 1: Auftreten des Erbfehlers bei Zufallspaarung bzw. Anpaarung mit Träger.

Allelfreq. (%)	ZUFALLS-PAARUNG Anzahl pro 10.000 Anpaarungen	ANPAARUNG MIT TRÄGER Anzahl pro 1.000 Anpaarungen
1	1	5
2	4	10
3	9	15
4	16	20
5	25	25
10	100	50

Um eine etwas genauere Vorstellung der Bedeutung in der österreichischen Rinderzucht zu bekommen, wurde am Beispiel Fleckvieh aufgrund der berechneten Allelfrequenzen aller Eltern der im Jahr 2013 geborenen Fleckviehtiere die vermutlich aufgetretene Anzahl an von den Erbfehlern betroffenen Kälbern errechnet. Die Zahlen in Tabelle 2 gehen von vermutlich nur 2 ZDL-Fällen bis zu über 1000 TP-Fällen in ganz Österreich im Jahr 2013.

Tabelle 2: Vermutlich aufgetretene Erbfehler beim Fleckvieh im Jahr 2013.

Erbfehler	Anzahl Fälle
Arachnomelie (A)	3
Zwergwuchs (DW)	101
Fanconi-Bickel (FH2)	853
Thrombopathie (TP)	1431
Zinkdefizienz-like (ZDL)	2

Zur Darstellung der Situation auf Betriebsebene, wurden alle Fleckvieh-Betriebe mit mindestens 20 weiblichen Tieren, die von 2011 bis 2013 geboren sind (durchschnittliche Anzahl = 33), analysiert. Diese haben rechnerisch im Durchschnitt z.B. 0,4 Arachnomelie- und fast 5 TP-Trägartiere (Tabelle 3). Würde man im schlimmsten Fall alle diese Tiere mit Erbfehler-Trägern anpaaren, würde sich bei Arachnomelie ein Wert von 0,1 Fällen pro Jahr errechnen. Das heißt, selbst bei Anpaarung mit A-Trägern wäre in 10 Jahren nur 1 spinnengliedriges Kalb zu erwarten. Sogar bei TP wäre es in der schlechtesten Situation nur 1 Kalb pro Jahr. Es handelt sich also in der Praxis tatsächlich um sehr seltene Ereignisse.

Tabelle 3: Anzahl Träger und max. zu erwartende Anzahl an Erbfehlern bei Fleckvieh-Betrieben mit mind. 20 weiblichen Tieren (Durchschnittswerte pro Betrieb).

Erbfehler	Anzahl Träger	max. Anzahl Fälle
Arachnomelie (A)	0,4	0,1
Zwergwuchs (DW)	1,4	0,3
Fanconi-Bickel (FH2)	3,4	0,8
Thrombopathie (TP)	4,6	1,2
Zinkdefizienz-like (ZDL)	0,4	0,1

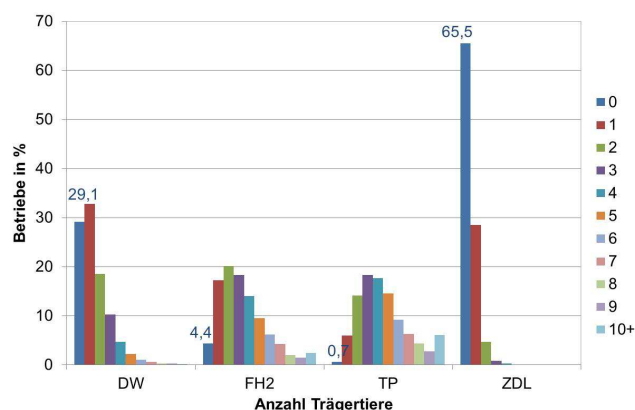


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Anzahl Trägartiere in Fleckvieh-Betrieben mit mind. 20 weiblichen Tieren.

In Abbildung 5 ist die prozentuale Verteilung der Anzahl Trägartiere in den analysierten Betrieben zu sehen. Bei ZDL haben z.B. 65,5% aller Betriebe vermutlich kein einziges Trägartier im Stall stehen. Bei TP muss man allerdings davon ausgehen, dass in fast allen größeren Betrieben zumindest ein Trägartier zu finden ist.

Aufgrund der gestiegenen Zahl an bekannten Erbfehlern stellt sich auch die Frage, wie viele Tiere **frei von allen bekannten Erbfehlern** sind. Genau beantworten könnte man die Frage nur, wenn alle Tiere auch tatsächlich untersucht werden würden. Bei den Fleckvieh-Stieren, die in den letzten Jahren in den Besamungseinsatz gekommen sind, ist das für die genannten Erbfehler A, DW, FH2, TP und ZDL fast vollständig der Fall. Aus der Analyse kann man feststellen, dass mehr als die Hälfte der Stiere frei von all diesen Erbfehlern ist. Dieser Anteil wird deutlich steigen, weil mittlerweile fast ausschließlich freie Stiere angekauft werden - allerdings werden auch wieder

weitere Erbfehler bekannt werden, die den Anteil wieder drücken werden.

In den Abbildungen 6 und 7 ist die Entwicklung des Anteils an Tieren mit einer rechnerischen Trägerwahrscheinlichkeit von Null für alle aktuell bekannten Erbfehler dargestellt. Eine Trägerwahrscheinlichkeit von Null haben alle Tiere, die aufgrund eines Gen- oder Haplotypentests frei von allen untersuchten Erbfehlern sind oder die in der Abstammung nur freie Vorfahren aufweisen. Besteht in der Abstammung auch nur eine einzige Verbindung zu einem bekannten Träger ohne dass diese Verbindung durch ein freies Tier unterbrochen wird, besteht rechnerisch ein Restrisiko, dass das Tier ein Träger sein könnte. Dadurch ist der Anteil an Null-Risiko-Tieren

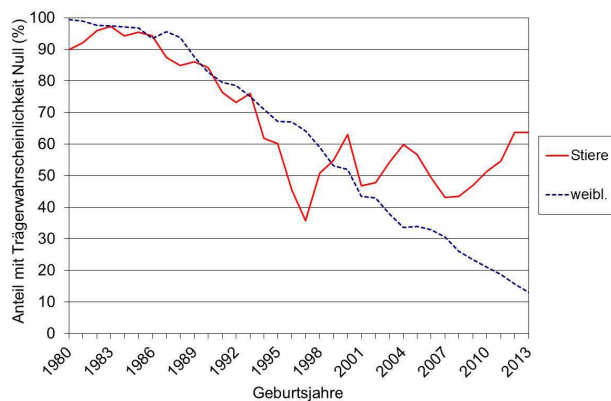


Abb. 6: Anteil an Fleckvieh-Tieren mit einer rechnerischen Trägerwahrscheinlichkeit für alle Erbfehler (A, DW, FH2, TP, ZDL) von Null.

vor allem bei den weiblichen Tieren sehr niedrig und liegt beim Fleckvieh bei knapp über 10%. Beim Braunvieh liegt dieser Anteil bereits nahe Null. Das liegt daran, dass beim Braunvieh nicht für alle Stiere Untersuchungsergebnisse für alle Erbfehler vorliegen, sodass ein rechnerisches Restrisiko bleibt. Durch die neuen Untersuchungsmöglichkeiten (Haplotypentest, custom chip) dürfte dieser Anteil in Zukunft wieder steigen. Wichtig ist, dass dieser niedrige Anteil an Null-Risiko-Tieren natürlich nicht bedeutet, dass alle Risiko-Tiere tatsächlich Träger sind, sondern dass eine Trägerschaft nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Das zeigt auch die Bedeutung von Gentests, um das Risiko zumindest für die untersuchten Erbfehler auszuschließen.

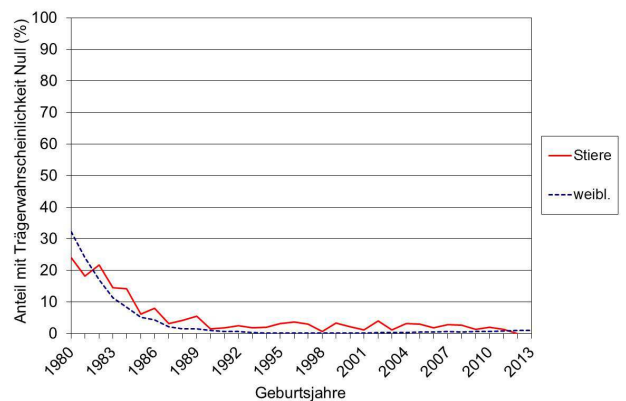


Abb. 7: Anteil an Braunvieh-Tieren mit einer rechnerischen Trägerwahrscheinlichkeit für alle Erbfehler (A, BH2, D, M, W) von Null.

4. Kennzeichnung

Die Kennzeichnung der Erbfehler erfolgt derzeit leider nicht nach einem einheitlichen Schema. Es gibt aber Bestrebungen in naher Zukunft die Kennzeichnung Rassen- und Länder-übergreifend zu vereinheitlichen. Derzeit existieren folgende Kennzeichnungsvarianten:

a) Arachnomelie (A), Weaver (W), SMA (M) und SDM (D) bei Fleckvieh und Braunvieh:

Beispiel:

TA, TA = frei von A aufgrund Gentest () bzw. Nachkommentest (A*), (A) = Träger von A aufgrund Gentest (*) bzw. Nachkommentest

Diese Kürzel werden in der Regel nach dem Namen angedruckt, z.B. ETPAT (M*).

b) BLAD (BL), Brachyspina (BY) und CVM (CV) bei Holstein:

Beispiel:

BLC = Träger von BL (C für carrier)

BLF = frei von BL (F für free)

Diese Kürzel werden in der Regel im Namensbereich angedruckt, z.B. EMERSON BLC CVF.

c) „neue“ Erbfehler:

Für die seit 2013 neu untersuchten Gendefekte gibt es derzeit noch keine genaue Regelung der Kennzeichnung. In der ZAR/ZuchtData-Zuchtwertdatenbank (www.zar.at) und auch bei den genotypisierten Kandidaten gibt es

zusätzliche Zeilen mit der Angabe ‚Träger von:‘ bzw. ‚frei von:‘. Bei Trägern werden die Erbfehlercodes auch im Namensblock angegeben.

Die Diskussion einer Vereinheitlichung geht aktuell in Richtung der Variante b (Anhängen von C bzw. F an einen 2-stelligen Erbfehlercode). Eine Entscheidung ist in den nächsten Monaten zu erwarten.

5. Literatur

- Agerholm, J.S., O. Andersen. 1995. Inheritance of Spinal Dysmyelination in Calves. *J. Vet. Med.* 42:9-12.
- Agerholm, J.S., F. McEvoy, J. Arnbjerg. 2006. Brachyspina Syndrome in a Holstein Calf. *J VET Diagn Invest* 18: 418.
- Brem, G., R. Wanke, J. Hondele, E. Dahme. 1984. Zum Auftreten der Arachnomelie in der Braunvieh x Brown-Swiss Population Bayerns. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 97, 393-397.
- Buitkamp, J., J. Semmer, K-U. Götz. 2011. Arachnomelia syndrome in Simmental cattle is caused by a homozygous 2-bp deletion in the molybdenum cofactor synthesis step 1 gene (MOCS1). *BMC Genetics*, 12:11.
- Drögemüller, C., M. Rossi, A. Gentile, S. Testoni, H. Jörg, G. Stranzinger, M. Drögemüller, M.L. Glowatzki-Mullis, T. Leeb. 2009. Arachnomelia in Brown Swiss cattle maps to Chromosome 5. *Mamm Genome* 20: 53–59.
- Drögemüller, C, U. Reichart, T. Seuberlich, A. Oevermann, M. Baumgartner, K. Kühni Boghenbor, M.H. Stoffel, C. Syring, M. Meylan, S. Müller, M. Müller, B. Gredler, J. Sölkner, T. Leeb. 2011. An Unusual Splice Defect in the Mitofusin 2 Gene (MFN2) Is Associated with Degenerative Axonopathy in Tyrolean Grey Cattle. *PLoS ONE* 6(4): e18931. doi: 10.1371/ journal.pone.0018931.
- Duncan, R.B., C.B. Carrig, J.S. Agerholm, C. Bendixen. 2001. Complex vertebral malformation in a holstein calf: report of a case in the USA. *J Vet Diagn Invest.* 13(4):333-6.
- El-Hamidi, M., H.W. Leipold, J.G.E. Vestweber, G. Saperstein. 1989. Spinal Muscular Atrophy in Brown Swiss Calves. *J. Vet. Med.* A36, 731-738.
- Jansen, S., B. Aigner, H. Pausch, M. Wysocki, S. Eck, A. Benet-Pagès, E. Graf, T. Wieland, T.M Strom, T. Meitingner, R. Fries. 2013. Assessment of the genomic variation in a cattle population by re-sequencing of key animals at low to medium coverage. *BMC Genomics*, 14:446.
- Jung, S., H. Pausch, M. Langenmayer, H. Schwarzenbacher, M. Majzoub-Altweck, N. Gollnick, R. Fries. 2014. A nonsense mutation in PLD4 causes a zinc deficiency-like syndrome in Fleckvieh cattle. *PLoS Genet* (eingereicht).
- Leipold, H.W., B. Blaugh, K. Huston, C.G. Edgerly, C.M. Hibbs. 1973. Weaver syndrome in Brown Swiss cattle: clinical signs & pathology. *Vet Med Small Anim Clin.* 68(6):645–647.
- Nagahata H. 2004. Bovine leukocyte adhesion deficiency (BLAD): a review. *J Vet Med Sci.*66(12):1475-82.
- Pausch H, S. Kölle, C. Wurmser, H. Schwarzenbacher, R. Emmerling, S. Jansen, M. Trottmann, C. Fuerst, K-U. Götz, R. Fries. 2014. A Nonsense Mutation in TMEM95 Encoding a Nondescript Transmembrane Protein Causes Idiopathic Male Subfertility in Cattle. *PLoS Genet* 10(1): e1004044. doi:10.1371/journal.pgen.1004044.
- Schwarzenbacher, H., Fuerst, C., Fuerst-Waltl, B. and Dolezal, M. 2012. A genome-wide search for harmful recessive haplotypes in Brown Swiss and Fleckvieh cattle. In: EAAP Hrsg., Book of Abstracts of the 63rd Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Book of Abstracts No. 18, ISBN: 978-90-8686-206-1.

Rechtliche und gesellschaftspolitische Aspekte

Rudolf Hußl

1. Einleitung

Im Jahre 2003 stand das ZAR-Seminar unter dem Motto „Erbfehler und Erbhygiene beim Rind“. Heuer 11 Jahre später befassen wir uns wieder mit diesem Thema. Gründe dafür gibt es wohl genug, der wirtschaftliche Druck in der Produktion hat weiter zugenommen, die Gesellschaft reagiert zunehmend sensibler auf Tier Leid und Tierquälerei und die Tierzuchtwissenschaften haben uns erfreulicherweise neue Möglichkeiten in der Erbfehlerbekämpfung und im Erbfehler Monitoring eröffnet. Ich versuche Ihnen nun einen kurzen Überblick über die rechtliche Verankerung der Erbfehlerbekämpfung im Tierzuchtrecht und im Tierschutzgesetz zu geben und auch einige gesellschaftspolitische Aspekte zu beleuchten.

2. Definition

In der Tierzucht versteht man unter Erbfehler eine durch Genmutation verursachte, erblich bedingte Abweichung von der züchterischen Norm.

Abweichungen von der züchterischen Norm können nun aber durchaus auch positive Effekte haben, wie z.B. die Hornlosigkeit. In den letzten Jahren hat sich daher eine begriffliche Trennung in der Praxis durchgesetzt.

Unter Erbfehler werden heute alle Abweichungen verstanden, die eindeutig negative Auswirkungen entweder auf die Wirtschaftlichkeit der tierischen Produktion oder auf die Tiergesundheit und das Tierwohl haben.

Positive oder gewünschte Abweichungen von der Norm werden hingegen als Genetische Besonderheiten bezeichnet. In den neun österreichischen Tierzuchtgesetzen ist diese begriffliche Trennung jedenfalls bereits nachvollzogen.

3. Rechtliche Aspekte

a) Österreichisches Tierzuchtrecht

Auf Grund unserer Bundesverfassung fällt Tierzucht in die Kompetenz der Länder. 2008 und 2009 haben alle Bundesländer Ihre Tierzuchtgesetze erneuert und erfreulicherweise auch weitgehend vereinheitlicht. Daher ist es inhaltlich ohne Einschränkungen möglich das Thema auf Basis des Tiroler Tierzuchtgesetzes und der Tiroler Tierzuchtverordnung aufzuarbeiten.

Im Tierzuchtgesetz findet sich ein eigener Paragraph mit der Bezeichnung Erbfehler. Darin ist im Wesentlichen die Meldepflicht festgelegt.

§ 15 TTZG 2008 Erbfehler

(1) Tierhalter und Besamer haben der Behörde sowie der abgebenden Besamungsstation oder dem abgebenden Samendepot über wichtige züchterische Vorkommnisse, wie etwa über das Auftreten von Erbfehlern, Missbildungen, gehäuften Sterilitäten und dergleichen, unverzüglich Bericht zu erstatten.

(2) Die Behörde kann der gewinnenden Besamungsstation die Abgabe von Samen eines bestimmten Spendertieres mit Bescheid verbieten, wenn das Spendertier Träger genetisch bedingter Eigenschaften ist, die die Nutzung seiner Nachkommen im Sinn der Ziele des Gesetzes erheblich beeinträchtigen können.

Das Tierzuchtgesetz verpflichtet also alle Züchter/Halter und auch alle Besamer (Tierärzte, Besamungstechniker und Eigenbestandsbesamer) Erbfehler zu melden. Die Behörde erhält weiters die Möglichkeit lenkend einzugreifen, indem die Abgabe von Samen in definierten Fällen verboten werden kann. In § 24 TTZG 2008 ist eine klare Anweisung an die Behörde formuliert: „Bei Samen, Eizellen oder Embryonen, sind, soweit dies zur Hintanhaltung der Ausbreitung von Erbfehlern notwen-

dig ist, deren unschädliche Beseitigung anordnen oder durchführen“.

Mit dem Erbfehler-Paragrafen im Tierzuchtgesetz ist der Grundstein für weitergehende Regulierungen in der Tierzuchtverordnung gelegt.

- Erbfehler und Genetische Besonderheiten sind Teil der Rassemerkmale und sind bei der Rassebeschreibung anzuführen. (§2,Z3,TTZVO2009)
- Erbfehler und Genetische Besonderheiten müssen im Zuchtbuch/Zuchtregister eingetragen werden. (§10(3),Z6,TTZVO2009)
- Erbfehler und Genetische Besonderheiten bei Vaternieren müssen veröffentlicht werden. (§25(3),Z3, TTZVO2009)
- Erbfehler und Genetische Besonderheiten müssen auf der Zuchtbescheinigung angegeben werden. (§25(4),Z4,TTZVO2009)
- In den jährlichen Berichten der Zuchtverbände an die Tierzuchtbehörde ist ein eigener Punkt über das Auftreten von Erbfehlern und deren Entwicklung im Zeitverlauf vorgesehen. Über Genetische Besonderheiten ist hingegen nicht zu berichten. (§28(2),Z9,TTZVO2009)
- Bei der Ausbildung von Besamern ist die Information über Erbfehler und Genetische Besonderheiten ein verpflichtender Lehrinhalt. (§33(3),Z5,TTZVO2009)

Alle Zuchtorganisationen sind somit über gesetzliche Regelungen verpflichtet ein Meldesystem, Vorgaben für Aufzeichnungen und Veröffentlichungen und ein Monitoringsystem über die Entwicklung der Erbfehler in der Population in Ihren Zuchtprogrammen zu verankern.

Die Tierzuchtbehörden haben sich neben der Überwachung der Zuchtverbände auch aktiv einzuschalten und können bzw. müssen bei bestimmten Bedingungen die Abgabe von Samen unterbinden.

b) EU-Tierzuchtrecht

Die neun österreichischen Tierzuchtgesetze wurden direkt auf Rechtsakte der EU aufgebaut. Bei den Regelungen zur Erbfehlerbekämpfung hat Österreich keinen Alleingang unternommen. Die EU hat bereits sehr frühzei-

tig klare Vorgaben formuliert. In einem weitgehend freien Markt ist eine transparente und nachvollziehbare Produktdeklaration oberstes Gebot. So finden sich im EU-Tierzuchtrecht Bestimmungen zu nachfolgenden Punkten

- Erfassung von Erbfehlern und genetischen Besonderheiten
- Eintragungspflicht in Zuchtbüchern und
- Verpflichtende Angabe in Zuchtdokumenten.

c) Tierschutzgesetz

Im österreichischen Tierschutzgesetz wird das Thema Erbfehler vor allem aus dem Blickwinkel des Tieres betrachtet und über das Verbot der Tierquälerei geregelt.

§5. Verbot der Tierquälerei

(1) Es ist verboten, einem Tier ungerechtfertigt Schmerzen, Leiden oder Schäden zuzufügen oder es in schwere Angst zu versetzen.

(2) Gegen Abs. 1 verstößt insbesondere, wer

1. Züchtungen vornimmt, bei denen vorhersehbar ist, dass sie für das Tier oder dessen Nachkommen mit Schmerzen, Leiden, Schäden oder Angst verbunden sind (Qualzüchtungen), sodass in deren Folge im Zusammenhang mit genetischen Anomalien insbesondere eines oder mehrere der folgenden klinischen Symptome bei den Nachkommen nicht nur vorübergehend mit wesentlichen Auswirkungen auf ihre Gesundheit auftreten oder physiologische Lebensläufe wesentlich beeinträchtigen oder eine erhöhte Verletzungsgefahr bedingen:

- a) Atemnot,*
- b) Bewegungsanomalien,*
- c) Lahmheiten,*
- d) Entzündungen der Haut,*
- e) Haarlosigkeit,*
- f) Entzündungen der Lidbindehaut und/oder der Hornhaut,*
- g) Blindheit,*
- h) Taubheit,*
- i) Neurologische Symptome,*
- j) Fehlbildungen des Gebisses,*
- k) Missbildungen der Schädeldecke,*

1) Körperformen bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden muss, dass natürliche Geburten nicht möglich sind,

Tierquälerei betreibt wer Tiere mit Qualzuchtmerkmalen erwirbt, vermittelt, ausstellt oder weitergibt.

Das Tierschutzgesetz stellt damit nicht nur die Züchtung von Tieren mit Qualzuchtmerkmalen unter Strafe sondern auch den Erwerb, die Vermittlung und Weitergabe solcher Tiere.

4. Gesellschaftspolitische Aspekte

Jeder Tierhalter bzw. Züchter hat die moralische Pflicht seine Tiere bestmöglich zu halten und jedenfalls vor Schmerzen, Schäden und Leiden zu schützen. Diese Pflicht des Tierhalters entspricht auch vollkommen den Wünschen und Wertvorstellungen der Konsumenten. Die Landwirtschaft ist mit zum Teil widersprüchlichen Phänomenen konfrontiert.

Von verschiedenen Tierschutzorganisationen wird eine auf Wirtschaftlichkeit ausgelegte Tierhaltung meist sehr negativ dargestellt.

Werbung gaukelt den Konsumenten ein realitätsfernes, meist sehr von Traditionen geprägtes Bild von Landwirtschaft vor und weite Teile der Bevölkerung reagieren sehr sensibel auf Verfehlungen in der Landwirtschaft.

Der Wunsch nach sehr hohen Produktionsstandards und gleichzeitig niedrigen Lebensmittelpreisen ist widersprüchlich und meist nicht erfüllbar.

Der Tierzüchter ist jedenfalls gefordert auf die Erwartungen und Wünsche der Konsumenten einzugehen. Dabei genügt es oft nicht nur die gesetzlichen Mindeststandards zu erfüllen.

Die genetisch bedingten Leistungssteigerungen in allen Nutztierpopulationen haben die Ansprüche der Zucht- und Nutztiere an die Um-

weltgestaltung (Haltung, Fütterung, Management) kontinuierlich gesteigert, und viele negative phänotypische Befunde bei Hochleistungstieren sind auf ihre unsachgemäße, nicht angepasste Haltung und Betreuung zurückzuführen. Leistungssteigerungen müssen also auch immer mit einer Weiterentwicklung der Umweltbedingungen verbunden werden.

Ein weiterer Punkt für die Akzeptanz der modernen, in der Leistungsentwicklung sehr erfolgreichen Zuchtprogramme ist die Beachtung von korrelierten unerwünschten Produktionsfolgen. Dabei sind sowohl die Züchter als auch die Zuchtorganisationen gefordert. Ein gut durchdachtes, möglichst unbürokratisches Meldesystem verbunden mit einem umfassenden Monitoring zum frühzeitigen Erkennen von Fehlentwicklungen ist heute unverzichtbar.

5. Schluss

Erbfehler und Genetische Besonderheiten waren und sind ein wichtiges Thema in der Tierzucht. Neben der wirtschaftlichen Bedeutung stehen besonders tierschutzrelevante Aspekte im Mittelpunkt. Alle Zuchtorganisationen sind in Zusammenarbeit mit der Tierzuchtwissenschaft gefordert die bestehenden Monitoring-Systeme weiter auszubauen und zu verfeinern. Die österreichische Rinderzucht ist mit dem Thema Erbfehler immer sehr verantwortungsvoll umgegangen. Noch vor wenigen Jahren waren das Auffinden von Erbfehlern und das Ausselektieren von Anlageträgern mit immensen Kosten verbunden. Heute haben wir wesentlich bessere Möglichkeiten zur frühzeitigen Erkennung von genetischen Fehlentwicklungen. Es liegt an uns, die Möglichkeiten zu nutzen und verantwortungsvoll an nachhaltigen Zielen zu arbeiten.

Erbfehlersuche I – Verwendung von genomweiten genetischen Markern (SNP-Chips)

Hermann Schwarzenbacher

1. Einleitung

Die jüngsten Entwicklungen in der Rinderzucht haben uns wieder daran erinnert, dass der Umgang mit Erbfehlern fester Bestandteil der Tierzucht ist. Die modernen Methoden der Genomforschung erlauben es heute, Erbfehler schnell zu identifizieren und damit in der Selektion zu berücksichtigen. Mit der Anzahl der auf diese Weise identifizierten genetischen Varianten steigt jedoch auch die Herausforderung einer fachlich fundierten Berücksichtigung dieser Informationen im Zuchtprogramm. Die Fleckviehzucht in Österreich und Deutschland hat sich für eine transparente und offensive Vorgangsweise in dieser Thematik entschieden und damit die Weichen für die Zukunft richtig gestellt.

In diesem Artikel sollen aktuelle Methoden der Identifikation von Erbfehlern vorgestellt werden. Im Teil I wird auf die Nutzung genomweiter Markerinformation, den sogenannten SNP-Chips, eingegangen. Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Ausführungen sollen zunächst jedoch einige wichtige Begriffe geklärt werden:

2. Begriffsklärungen: Snips & Chips

SNP (Single Nucleotide Polymorphism, "Snip")

Einzelne variable Position (z.B. A oder C) in der insgesamt rund 3 Mrd. Bausteine (*Nukleotide*) umfassenden DNA. Jeder dieser beiden möglichen Zustände wird auch als *Allel* bezeichnet. Da die gesamte DNA doppelt angelegt ist, sind bei einem SNP drei Genotypen möglich: reinerbig (*homozygot*) AA bzw. CC oder mischerbig (*heterozygot*) AC.

Chip Technologie

Verfahren mit dem SNP kostengünstig und sehr genau bestimmt (*genotypisiert*) werden können. Ein *Chip* umfasst meist 24 Tiere die jeweils an mehreren 1.000 SNP genotypisiert werden. Man teilt Chips nach SNP Anzahl in "low density", (bis 10.000 SNP), „standard density“ (10.000-100.000 SNP) und „high density“ (derzeit bis zu 780.000 SNP) ein.

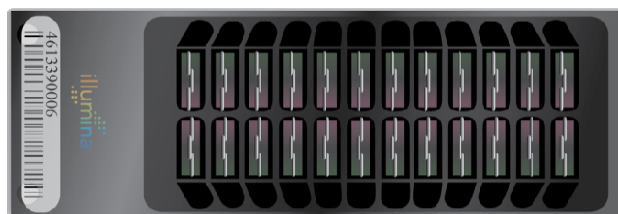


Abb. 1: SNP Chip für die Typisierung von 24 Tieren (www.illumina.com)

Haplotyp

Das gesamte Erbgut ist beim Rind in 30 Einheiten (*Chromosomen*) unterteilt. DNA-Bausteine am selben Chromosom, wurden vom Vater oder von der Mutter vererbt und werden auch meist gemeinsam an die Nachkommen weitergegeben. Die so vererbten DNA Abschnitte werden als *Haplotypen* bezeichnet.

Im Durchschnitt kommt es innerhalb eines Chromosoms pro Generation ein mal zu einem Vorgang der als Rekombination oder ‚*Crossing Over*‘ bezeichnet wird. Dadurch werden DNA Abschnitte der Mutter mit jenen des Vaters innerhalb eines Chromosoms neu kombiniert und so an die Nachkommen vererbt.

Erbfehler und genetische Besonderheiten

Eine plötzlich auftretende Veränderung im Erbgut (*Mutation*) kann die Funktion eines Gens bzw. dessen Regulation stören. Oft reicht bei heterozygoten Trägern die Funktion eines

unveränderten Allels aus, um die Genfunktion aufrecht zu erhalten. Erst wenn beide Allele mutiert sind, kommt der Erbfehler zur Ausprägung (*rezessiver Erbgang*). Bei *Letalfaktoren* führt dies zum Tod des Tieres vor der Geschlechtsreife. Bei genetischen Besonderheiten ist das Tier zwar gesund, aber bestimmte Störungen (z.B. Unfruchtbarkeit) treten auf. Da selbst bei Allelfrequenzen von 10% nur jedes hundertste Tier reinerbig ist, bleiben solche Erbdefekte lange verdeckt und können sich daher unbemerkt in der Population verbreiten. Besonders schwierig zu finden sind Erbfehler mit *komplexem Erbgang*. Hier sind meist viele Genorte beteiligt, und oft spielen auch Umwelteinflüsse eine Rolle.

2. Ansätze der Suche nach Erbfehlern

Um einen Erbfehler effizient im Zuchtprogramm berücksichtigen zu können, müssen heterozygote Erbfehlerträger mit hoher Zuverlässigkeit erkannt werden. Daher ist es entscheidend, dass die betroffene Genomregion oder im Idealfall die verantwortliche Mutation, schnell identifiziert wird. Traditionell war das Auftauchen von Kälbern mit auffälligen Veränderungen der Ausgangspunkt dieser Erbfehlersuchen:

2.1 Phänotypen-getriebener Ansatz: Fallbeispiel Zwergwuchs (DW)

Die Analyse der väterlichen- und mütterlichen Abstammung dient zunächst der Suche nach Vorfahren über die Homozygotie an der vermuteten Mutation eingetreten sein könnte. Über genomweite SNP Daten kann das Erbgut dann nach Haplotypen abgesucht werden, die reinerbig, also in zwei identischen Kopien, vorliegen.

Anfang Mai 2013 hat ein Tierarzt in der ‚Rinderrunde‘, dem Internet Forum der ZAR, einen Hinweis gepostet, dass beim Stier *WILLE* eine Häufung von Zwergwuchskälbern zu beobachten wäre. In der Fleckviehzucht ist der Zwerg-

wuchs seit den 70er Jahren bekannt und wurde auf den Stier POLZER (Jg. 1959) zurückgeführt. Über zwergwüchsige Nachkommen erkannte Anlageträger wurden in den Folgejahren aus der Zucht genommen, bzw. wurden Züchter bei Vererbern aus dieser Linie, mit dem Hinweis ‚nicht auf POLZER einsetzen‘ gewarnt. Zwergwuchsfälle wurden in den folgenden Jahrzehnten zunehmend seltener beobachtet. Bei betroffenen Kälbern fallen neben den niedrigen Geburtsgewichten von 15-20 kg und dem deutlichen Zurückbleiben im weiteren Wachstum vor allem die Schädelform auf. Kennzeichnend sind hier eine auffallend gerade Nasenlinie, ein meist schmaler Kopf mit einer spitzen Dreiecksform und häufig, aber nicht immer, eine Unterkieferverkürzung (Abbildungen 1 und 2).

Zum Zeitpunkt des Hinweises in der Rinderunde waren in der Datenbank RDV zwei lebende Zwergwuchskälber von *WILLE* registriert. Insgesamt war die Häufung von rund 20 gemeldeten Zwergwuchsfällen bei über 20.000 Geburten relativ unauffällig. Die beiden Kälber wurden mit einem SNP-Chip typisiert und einer genauen tierärztlichen Untersuchung sowie der Sektion zugeführt.

In der statistischen Auswertung wurde nach Haplotypen gesucht, die bei beiden Zwergwuchsfällen reinerbig vorliegen, aber in der Fleckviehpopulation insgesamt sehr selten sind. Dieses Muster konnte nur in einer Genomregion auf dem 3. Rinderchromosom beobachtet werden. Die Frequenz des betreffenden Haplotyps liegt bei nur 0,7% bei 30.000 genotypisierten Fleckviehtieren. Durch die Initiative der Oberösterreichischen Besamungsstation konnten innerhalb kürzester Zeit 18 zusätzliche Fälle von Zwergwuchs genotypisiert werden, wodurch die Genauigkeit der Kartierung nochmals deutlich anstieg (Abbildung 3). Mitarbeiter der TU München konnten innerhalb weniger Wochen in diesem Abschnitt der DNA eine Mutation identifizieren die mit hoher Wahrscheinlichkeit verantwortlich für den Erbfehler ist (siehe Erbfehlersuche, Teil II).



Abb. 1-2: Typisches Erscheinungsbild des Zwergwuchses beim Fleckvieh (Fotos: Schwarzenbacher)

Am 24. Juni 2013, also nur sieben Wochen nach den ersten Hinweisen, wurden bereits Trägerlisten bei Besamungstieren im Internet veröffentlicht. Besonders entscheidend war diese Information bei der Ankaufentscheidung der vielen Söhne dieses Topvererbers. Jedes Tier, das in die genomische Zuchtwertschätzung eingeht, wird seither über einen Haplotypentest auf Zwergwuchs untersucht.

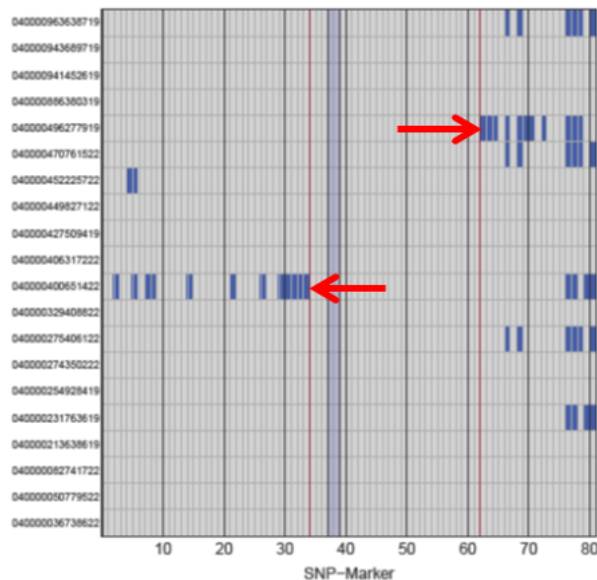


Abb. 3: Haplotypen von 20 Zwergwuchsfällen in der Genomregion in der die Zwergwuchsmutation liegt. Das Segment umfasst insgesamt 80 SNP Marker bzw. rund 6 Mio. Basenpaare (Mb). Hellblaue Zellen symbolisieren reinerbige SNP, dunkelblau sind heterozygote Marker dargestellt. Zwei Tiere erlauben es, das Segment auf rund 2 Mb einzugrenzen (rote Pfeile).

2.2 Genotypen-getriebener Ansatz: Fallbeispiel Braunvieh Haplotyp 2 (BH2)

Auch beim Braunvieh liegen inzwischen äußerst umfangreiche Genotypendaten vor. Dies eröffnet neue Möglichkeiten der Identifikation von Erbfehlern bzw. Genen mit starken Einzelwirkungen. Das Innovative an diesen Ansätzen ist, dass nicht mehr abgewartet werden muss, bis Erbfehler bei homozygoten Tieren in Erscheinung treten, sondern prospektiv und damit frühzeitig nach solchen Gendefekten gesucht werden kann.

Einer dieser Ansätze ist die Suche nach Haplotypen, die nur heterozygot, aber nicht homozygot vorkommen (VanRaden et al., 2011). Die zugrundeliegende Hypothese ist, dass homozygote Tiere aufgrund rezessiver Gendefekte nicht überlebensfähig sind. Der Abgang homozygoter Merkmalsträger kann während der Trächtigkeit, als embryonaler Frühtot, bei der Geburt oder in der Aufzuchtphase eintreten. Dies kann untersucht werden, indem Fruchtbarkeitsparameter (z.B. der Anteil erfolgreicher Besamungen), die Totgeburtenrate und die Kälbersterblichkeit bei Risikoanpaarungen analysiert und zu Populationswerten verglichen werden. Beispielsweise erwartet man bei Anpaarungen von heterozygoten Anlageträgern an Kühe deren Väter ebenfalls Träger des Gendefekts sind, dass im Durch-

schnitt jedes 8. Kalb aufgrund eines reinerbigen Letalgenstatus verendet.

Mehr als 4.600 Braunviehgenotypen wurden herangezogen um genomweit nach Haplotypen mit fehlenden homozygoten Trägern zu suchen. Unter anderem wurde auf Chromosom 19 eine solche Region gefunden, die nicht im homozygoten Zustand vorliegt (Abbildung 4). Die Häufigkeit dieses als Braunvieh Haplotyp 2 (BH2) bezeichneten DNA-Abschnittes liegt bei rund 7% in der Braunviehpopulation.

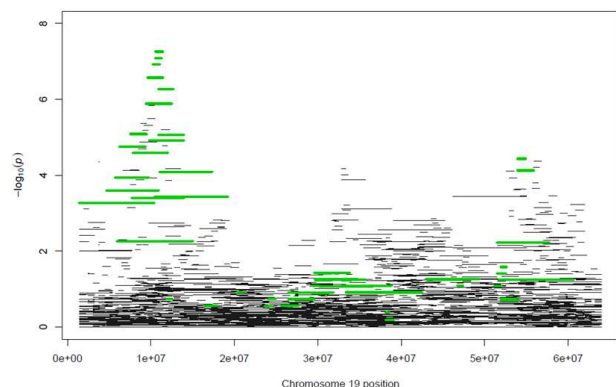


Abb. 4: Test auf die Abweichung der beobachteten Anzahl von Tieren mit homozygoten Haplotypen relativ zur erwarteten Anzahl auf Chromosom 19 (horizontale Achse: Position in Mb; vertikale Achse: Signifikanzniveau). Grün dargestellt sind Haplotypen, die bei keinem untersuchten Tier homozygot auftreten.

Um den Effekt dieses Haplotyps abzusichern, wurden alle Besamungstiere, die Träger für BH2 sind, markiert und Ausfallraten bei Risikoanpaarungen (Besamungstier und Kuhvater BH2 Träger) untersucht. Ausgewertet wurde sowohl der Anteil erfolgreicher Besamungen (Abbildung 5) als auch die Totgeburtenrate sowie die Abgänge während des ersten Lebensjahres (Abbildung 6). Während sich in der Risikogruppe beim Anteil erfolgreicher Besamungen bereits eine leichte Reduktion von 2,7% zeigt, wird eine um 4% höhere Sterblichkeit innerhalb der ersten 10 Lebenstage und eine um 4,6% höhere Sterblichkeit innerhalb des ersten Lebensjahres auffällig. Die durch BH2 verursachten Abgänge passieren also vor allem um den Zeitpunkt der Geburt. Zum Vergleich dazu ist bei Risikoanpaarungen mit Trägern der Spinalen Muskelatrophie (Krebs et al., 2007), die erhöhte Sterblichkeit

mit 2,3% bis zum 10. Tag und 6% innerhalb des ersten Jahres ähnlich hoch. Seit September 2013 werden international alle BH2 Träger veröffentlicht. Jedes Tier, das in die genomische ZWS eingeht, wird mittels Haplotypentest auf BH2 untersucht.

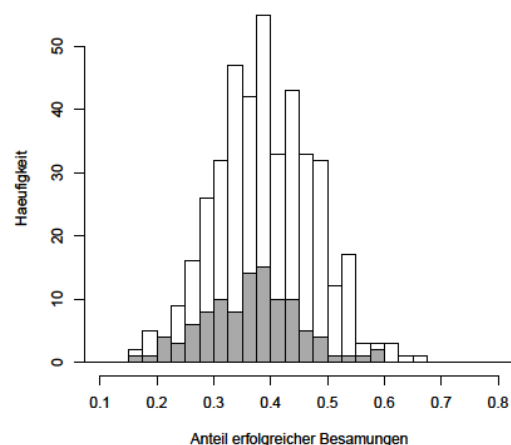


Abb. 5: Anteil erfolgreicher Besamungen bei Risikoanpaarungen (graue Balken: Vater und Muttersvater Träger von BH2) im Vergleich zu Anpaarungen mit normalem Risiko (farblose Linie: Vater frei, Muttersvater Träger von BH2).

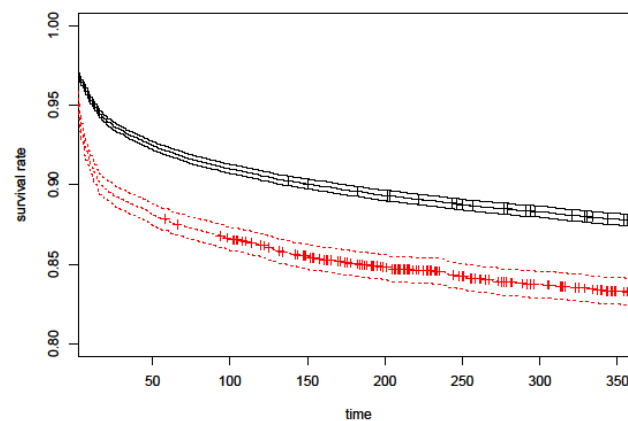


Abb. 6: Überlebensrate während des ersten Lebensjahres bei Risikoanpaarungen (rote Linie: Vater und Muttersvater Träger von BH2) im Vergleich zu Anpaarungen mit normalem Risiko (schwarze Balken: Vater frei, Muttersvater Träger von BH2). Die strichlierten Bereiche geben die 95%igen Vertrauensbereiche an.

Inzwischen konnten bei Kandidaten zur genomischen Zuchtwertschätzung vereinzelt auch reinerbige BH2 Träger beobachtet werden.

Darüber hinaus wurde in Zusammenarbeit mit der ARGE Braunvieh, der Braunvieh Schweiz, der TU München und Veterinärmedizinischen Universität in Wien und Zürich gezielt nach reinerbigen BH2 Kälbern gesucht um das, durch die Mutation verursachte Krankheitsge-

schehen, aufzuklären. Die bisher beobachteten Fälle zeigen unter anderem geringe Geburtsgewichte, hohe Krankheitsanfälligkeit und eine sehr hohe Sterblichkeit (Abbildungen 7 und 8).



Abb. 7-8: Homozygoter BH2-Träger mit einem gleich alten gesunden Vergleichstier (Foto: Birkenmaier).

3. Zusammenfassung

Durch die Verfügbarkeit von genomweiten SNP Daten können heute Erbfehler in vielen Fällen schnell aufgeklärt werden. Darüber können über genotypen-getriebene Ansätze Erbfehler bereits vor dem Auftauchen der ersten Missbildungen frühzeitig erkannt werden. Es ist sehr erfreulich, dass diese neuen Werkzeuge in der deutsch-österreichischen Rinderzucht konsequent genutzt werden.

4. Literatur

- Krebs S, Medugorac I, Röther S, Strässer K, Förster M. (2007): A missense mutation in the 3-ketodihydrosphingosine reductase FVT1 as candidate causal mutation for bovine spinal muscular atrophy. PNAS 104(16): 6746-51.
- VanRaden P, Olson KM, Null DJ, Hutchison JL. (2011): Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. J. Dairy Sci. 94: 6153-6161.

Erbfehlersuche II – Verwendung von Sequenzdaten zum Auffinden schädlicher Mutationen

Hubert Pausch, Sandra Jansen, Christine Wurmser, Ruedi Fries

Einleitung

Seit dem Jahr 2004 steht die bovine Referenzsequenz zur Verfügung (The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium, 2009). Die vollständige Sequenzierung des Rindergenoms war die Grundlage für die Etablierung der angewandten Genomik in der Rinderzucht. Mittlerweile ist bekannt, dass das Rindergenom aus etwa 2,6 Milliarden Basenpaaren besteht. Die Genome zweier Individuen einer Population sind zu etwa 99,9% identisch – nur an ungefähr jeder tausendsten Position unterscheidet sich deren Erbgut. Diese vergleichsweise wenigen variablen Positionen verursachen die unterschiedlichen Ausprägungen eines Phänotyps. Sie werden als Polymorphismen bezeichnet – diejenigen, die nur eine einzige Position betreffen als Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs). Beim Rind werden mit Genotypisierungsarrays, sogenannten „SNP Chips“, bis zu 777.962 SNPs im Hochdurchsatzverfahren charakterisiert. In vielen Rinderpopulationen werden derzeit etwa 54.000 SNPs für die genomische Zuchtwertschätzung verwendet (Meuwissen et al. 2001). Umfangreiche Genotypen sind die Grundlage zur Entschlüsselung des genetischen Bauplans komplexer Merkmale (Pausch et al. 2012).

Die meisten routinemäßig genotypisierten SNPs sind anonyme Marker, die keinerlei Auswirkungen auf den Phänotyp haben. Einige Polymorphismen verändern aber den genetischen Code derart, dass zum Beispiel die Milch deutlich höhere Inhaltsstoffe aufweist (Grisart et al. 2002, Winter et al. 2002). Es gibt auch Polymorphismen, die zum Ausfall ganzer Proteine führen (MacArthur et al. 2012). Solch dramatische Mutationen (=Gendefekte) verursachen oftmals schwerwiegende Erkrankungen. Krankheiten mit genetischer Ursache bezeichnet man als Erbkrankheiten. Jedoch führt nicht jeder Gendefekt zu schwerwiegenden Erkrankungen. Im Zuge der Untersuchung der

männlichen Subfertilität (BMS) beim Fleckvieh (Pausch et al. 2014) wurde der Begriff der „genetischen Besonderheit“ eingeführt. Betroffene (=subfertile) Bullen haben einen Gendefekt, der zum kompletten Ausfall eines Proteins führt. Das betroffene Protein befindet sich bei normal fruchtbaren Bullen an der Oberfläche der Spermien. Fehlt das Protein, ist das Befruchtungsvermögen drastisch reduziert bis nicht vorhanden. Jedoch hat das Fehlen dieses Proteins keinerlei negative Auswirkungen auf den Gesundheitszustand betroffener Bullen. Daher ist die BMS keine klassische Erbkrankheit, obwohl sie durch den Ausfall eines Proteins verursacht wird.

Genetisch bedingte Krankheiten in Nutztierpopulationen

Aufgrund ausgeprägter Verwandtschaftsbeziehungen und kontinuierlich steigender Inzucht (Schwarzenbacher 2011, Stachowicz et al. 2011), sind vor allem Nutztierpopulationen anfällig für das Auftreten von rezessiv vererbten Krankheiten. Rezessive Merkmale manifestieren sich nur dann phänotypisch, falls der ursächliche Genort reinerbig (=homozygot) vorliegt. Rezessive Schadallele können über Generationen hinweg in Populationen unerkannt bleiben, ohne jemals phänotypisch zur Ausprägung zu kommen. Erst wenn die Frequenz des schädlichen Allels ansteigt und gehäuft unwissentlich Anlageträger miteinander verpaart werden, wird der Phänotyp offenkundig. Beim Rind sind derzeit rund 180 rezessive Merkmale bekannt (Nicholas & Hobbs 2013). Man kann davon ausgehen, dass viele weitere in absehbarer Zeit hinzukommen werden.

Das landläufige Bild von Erbkrankheiten ist immer noch geprägt von Missbildungen neugeborener Kälber – ein Beispiel ist die Spinnengliedrigkeit beim Fleckvieh (Buitkamp et al. 2011) und Braunvieh (Drögemüller et al.

2010). Betroffene (=homozygote) Kälber weisen charakteristische Missbildungen an den Extremitäten und am Kopf auf und sind in aller Regel nicht lebensfähig. Treten in einer Population an sich selten vorkommende Missbildungen gehäuft bei den Nachkommen bestimmter Bullen auf, kann das auf einen rezessiven Erbgang hinweisen.

Genetische Charakterisierung von rezessiven Merkmalen

Die Verfügbarkeit von SNP Chips ermöglicht die rasche Aufklärung von rezessiven Merkmalen (Charlier et al. 2008). In aller Regel müssen dafür nur einige wenige betroffene Tiere genotypisiert werden. Deren Genotypen werden anschließend mit den Genotypen einer phänotypisch unauffälligen (=gesunden) Vergleichsstichprobe verglichen (=Fall-/Kontroll-Studien). Auf diese Weise können verdächtige Genomregionen meist sehr präzise lokalisiert werden. Dieses Vorgehen wird mit dem Schlagwort „Phänotyp-getrieben“ bezeichnet, da betroffene Individuen identifiziert werden müssen.

Rezessive Mutationen können auch zu Frühaborten führen (VanRaden et al. 2011), so dass keine homozygoten Individuen entstehen (d.h. es gibt keinen unmittelbar greifbaren Phänotyp). Diese Defekte manifestieren sich hauptsächlich in reduzierter Fruchtbarkeit bei der Verpaarung von Anlageträgern. Über die Auswertung umfangreicher Genotypdaten können verdächtige Regionen über das Fehlen von homozygoten Tieren lokalisiert werden. Da zunächst keine Phänotypinformation vorliegt, bezeichnet man diesen Ansatz als „Genotyp-getrieben“.

Sowohl bei Phänotyp- als auch bei Genotyp-getriebenen Ansätzen werden die verdächtigen Genomregionen anschließend Position für Position durchforstet um kompatible Mutationen zu lokalisieren. Das gleicht der Suche nach der Nadel im Heuhaufen, da meist mehrere Millionen Basenpaare als kausal in Frage kommen (Charlier et al. 2008). Das Auffinden der ursächlichen Mutation erfolgt z.B. über die eingehende molekulargenetische Charakterisierung positioneller Kandidatengene (Sartelet et

al. 2012), über die Anreicherung und parallele Sequenzierung ganzer Genomabschnitte (Drögemüller et al. 2010) oder über die Sequenzierung des gesamten Genoms der wichtigsten Gründertiere einer Population (Jansen et al. 2013).

Die Verfügbarkeit von genomweiten Sequenzierungsdaten war der große Durchbruch bei der Suche nach rezessiven Schädallelen in der Fleckviehpopulation. So konnte z.B. innerhalb kurzer Zeit die ursächliche Mutation für BMS identifiziert und ein direkter Gentest implementiert werden (Pausch et al. 2014).

Sichtung der genomischen Variation beim Fleckvieh

Mittlerweile sind 145 Fleckvieh Tiere sequenziert. Diese Tiere sind größtenteils Schlüsseltiere (Goddard & Hayes 2009), deren Gene in der aktuellen Population stark verbreitet sind. Eine nähere Beschreibung der Auswahl der Schlüsseltiere, Details über die Sequenzierungstechnologie, die Identifizierung von variablen Positionen sowie die Qualität der Sequenzierung findet sich in Jansen et al. (2013). Die simultane Sichtung der variablen Positionen (Li et al. 2009) in allen 145 Fleckvieh-Sequenzen lieferte Genotypen für 20.782.263 Positionen (Abbildung 1A). Insgesamt 127.021 Mutationen befinden sich in Genomregionen, die direkt in Aminosäuren (AS) übersetzt werden, davon führen 45,52% zu Veränderungen in der Abfolge der AS, 1,66% verschieben den Bereich, der in AS übersetzt wird (frameshift) und 0,85% führen zu unvollständigen Proteinen (stop) (Abbildung 1B). Angesichts einer effektiven Populationsgröße von etwa 160 (Pausch et al. 2013) ist davon auszugehen, dass der Großteil der genomischen Variation der Fleckvieh Population in diesem Varianten-katalog enthalten ist - auch kausale Mutationen. Sehr seltene Varianten können über die Sequenzierung von Schlüsseltieren allerdings nicht immer gesichtet werden.

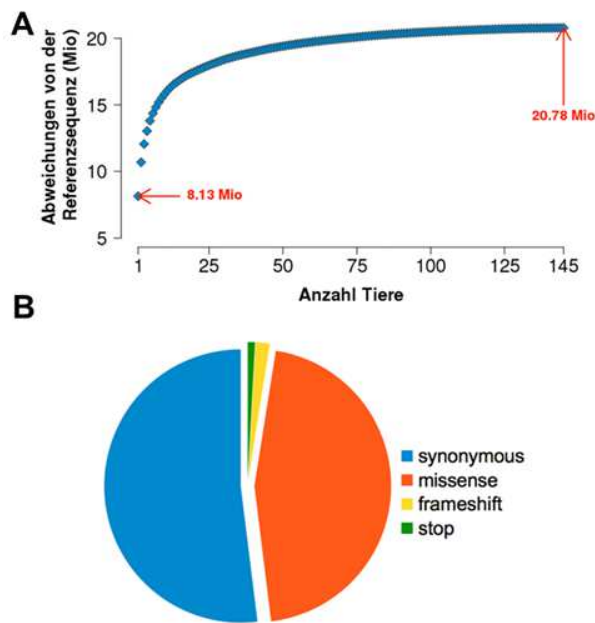


Abb. 1: Erzeugung eines Variantenkatalogs für die Fleckvieh-Population
Die Sequenzierung von 145 Schlüsseltieren der Fleckvieh-Population identifizierte insgesamt 20,78 Millionen Abweichungen von der Referenzsequenz (A). Darunter befinden sich 127.021 Varianten im kodierenden Bereich (B).

Identifizierung ursächlicher Mutationen für relativ häufige Krankheiten

Als häufig definieren wir Schadallele, die mit einer Frequenz von mindestens 2% in der Population auftreten. Anlageträger häufiger Schadallele sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in den sequenzierten Schlüsseltieren enthalten. Daher sind häufige Schadallele in aller Regel im Variantenkatalog enthalten. Die Durchforstung des Variantenkatalogs nach kompatiblen Mutationen soll am Beispiel des Fleckvieh Haplotyp 2 (FH2) veranschaulicht werden. Im reinerbigen Zustand verursacht FH2 hohe Aufzuchtverluste. Mit einem Genotyp-getriebenen Ansatz konnte die FH2-Region sehr präzise lokalisiert und ein Haplotypentest implementiert werden. Die Frequenz des Haplotyps ist vergleichsweise hoch und einige wichtige Vererber der Fleckviehpopulation sind Anlageträger, darunter auch acht bereits sequenzierte Schlüsseltiere. Unter der Annahme eines rezessiven Erbganges müsste die ursächliche

Mutation in den Sequenzen dieser acht Bullen mischerbig zu finden sein. Dagegen darf diese Mutation in keinem anderen sequenzierten Tier vorkommen. Alle variablen Positionen in der FH2-Region wurden hinsichtlich dieser Bedingung untersucht. Dadurch konnte eine sehr schwerwiegende Mutation identifiziert werden. Im reinerbigen Zustand beeinträchtigt diese Mutation die Funktion eines Glukosetransporters. Bei Mensch und Maus führen vergleichbare Mutationen zu drastischen Wachstumsverzögerungen. Nach bisherigen Erkenntnissen gibt es diese Mutation ausschließlich beim Fleckvieh. Mittlerweile haben wir diese Mutation in 20 Fleckvieh-Kälbern mit massiven Wachstumsverzögerungen nachweisen können. In vergleichbarer Weise wurden die ursächlichen Mutationen für BMS (Pausch et al. 2014), Thrombopathie (TP) (Jansen et al. 2013) und FH4 identifiziert und bestätigt.

Identifizierung ursächlicher Mutationen für seltene Krankheiten

Seltene Schadallele können über mehrere Generationen unbemerkt in Populationen persistieren. Über den starken Einsatz eines einzigen Anlageträgers kann sich jedoch innerhalb kürzester Zeit der Phänotyp gehäuft manifestieren. Ein Beispiel für eine sehr seltene genetisch bedingte Krankheit ist der Zwergwuchs (dwarfism, DW) beim Fleckvieh. Innerhalb kurzer Zeit wurde eine Reihe väterlicher Halbgewister mit deutlich reduziertem Geburtsgewicht offenkundig. Zwei dieser Kälber wurden genotypisiert, wodurch eine verdächtige genomische Region lokalisiert und ein Haplotypentest implementiert werden konnte. Die Frequenz des Haplotyps ist allerdings so selten, dass keine Anlageträger unter den sequenzierten Tieren zu finden waren. Im Rahmen der „Deutsch-österreichischen Arbeitsgemeinschaft genetische Besonderheiten“ wurde die Sequenzierung eines betroffenen Tieres und des Stieres Polzer, von dem angenommen wird, dass er den Zwergwuchs in die Fleckviehpopulation einbrachte, beschlossen. Deren

Sequenzdaten wurden daraufhin nach Mutationen durchforstet, die reinerbig im zwergwüchsigen Kalb und mischerbig bei Polzer vorkommen. Als weitere Bedingung durfte kein weiteres sequenziertes Tier diese Mutation tragen. So konnten wir sehr schnell eine schwerwiegende Mutation identifizieren, die vermutlich zum Ausfall eines Proteins führt. Diese Mutation wurde in zwanzig zwergwüchsigen Kälbern in reinerbiger Form nachgewiesen. In ähnlicher Weise wurde auch die Mutation für das Zinkdefizienz-ähnliche Syndrom (ZDL) identifiziert und bestätigt (Jung et al. 2014).

Zusammenfassung und Ausblick

Kein Genom ist perfekt – potentiell schädliche Mutationen existieren in jedem Genom. Laut Schätzungen trägt jeder Mensch etwa 100 schwerwiegende Mutationen in sich, etliche davon dürften in reinerbigem Zustand letal sein (MacArthur et al. 2012). Vermutlich sind die Zahlen in Nutztiergenomen ähnlich. Die Verfügbarkeit von populationsweiten Sequenzdaten ermöglicht die rasche Aufklärung ursächlicher Mutationen. Träger schädlicher Allelvarianten können dadurch frühzeitig identifiziert werden. Über Anpaarungsprogramme muss sichergestellt werden, dass keine homozygoten Kälber mit schwerwiegenden Krankheiten entstehen. Auf diese Weise kann Tierleid verhindert und die Wirtschaftlichkeit der Tierhaltung erhöht werden. Durch den proaktiven Umgang mit Schadallelen bieten sich langfristig verbesserte Perspektiven für ein nachhaltiges Zuchtprogramm.

Literatur

- Buitkamp, J., Semmer, J. & Götz, K.-U., 2011. Arachnomelia syndrome in Simmental cattle is caused by a homozygous 2-bp deletion in the molybdenum cofactor synthesis step 1 gene (MOCS1). *BMC Genetics*, 12:11.
- Charlier, C. et al., 2008. Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock. *Nat Genet*, 40(4), pp.449–454.
- Drögemüller, C. et al., 2010. Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development. *PLoS Genetics*, 6:e1001079.
- Goddard, M.E. & Hayes, B.J., 2009. Genomic selection based on dense genotypes inferred from sparse genotypes. *Proc. Assoc. Advmt. Anim. Breed. Genet.*, 18, pp.26–29.
- Grisart, B. et al., 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research*, 12(2), pp.222–231.
- Jansen, S. et al., 2013. Assessment of the genomic variation in a cattle population by resequencing of key animals at low to medium coverage. *BMC genomics*, 14(1), p.446.
- Jung, S. et al., 2014. A nonsense mutation in PLD4 causes a zinc deficiency-like syndrome in Fleckvieh cattle. submitted
- Li, H. et al., 2009. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 25(16), pp.2078–2079.
- MacArthur, D.G. et al., 2012. A Systematic Survey of Loss-of-Function Variants in Human Protein-Coding Genes. *Science*, 335(6070), pp.823–828.
- Meuwissen, T.H., Hayes, B.J. & Goddard, M.E., 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157(4), pp.1819–1829.
- Nicholas, F.W. & Hobbs, M., 2013. Mutation discovery for Mendelian traits in non-laboratory animals: a review of achievements up to 2012. *Animal Genetics*, advance online
- Pausch, H. et al., 2014. A Nonsense Mutation in TMEM95 Encoding a Nondescript Transmembrane Protein Causes Idiopathic Male Subfertility in Cattle. *PLOS Genetics*, 10(1), p.e1004044.
- Pausch, H. et al., 2012. Identification of QTL for UV-Protective Eye Area Pigmentation in Cattle by Progeny Phenotyping and Genome-Wide Association Analysis. *PLoS ONE*, 7(5), p.e36346.
- Pausch, H. et al., 2013. Imputation of high-density genotypes in the Fleckvieh cattle

- population. *Genetics, selection, evolution: GSE*, 45(1), p.3.
- Sartelet, A. et al., 2012. A Splice Site Variant in the Bovine RNF11 Gene Compromises Growth and Regulation of the Inflammatory Response. *PLoS Genet*, 8(3), p.e1002581.
- Schwarzenbacher, H., 2011. Analysis of genome regions showing strong inbreeding in Brown Swiss and Fleckvieh cattle. *Interbull Bulletin* 44. pp.130-133
- Stachowicz, K. et al., 2011. Rates of inbreeding and genetic diversity in Canadian Holstein and Jersey cattle. *Journal of dairy science*, 94(10), pp.5160–5175.
- The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium et al., 2009. The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. *Science*, 324(5926), pp.522–528.
- VanRaden, P.M. et al., 2011. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science*, 94(12), pp.6153–6161.
- Winter, A. et al., 2002. Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(14), pp.9300–9305.

Management von Erbfehlern in Zuchtprogrammen: Ergebnisse von Modellrechnungen

Christa Egger-Danner, Hermann Schwarzenbacher und Alfons Willam

Einleitung

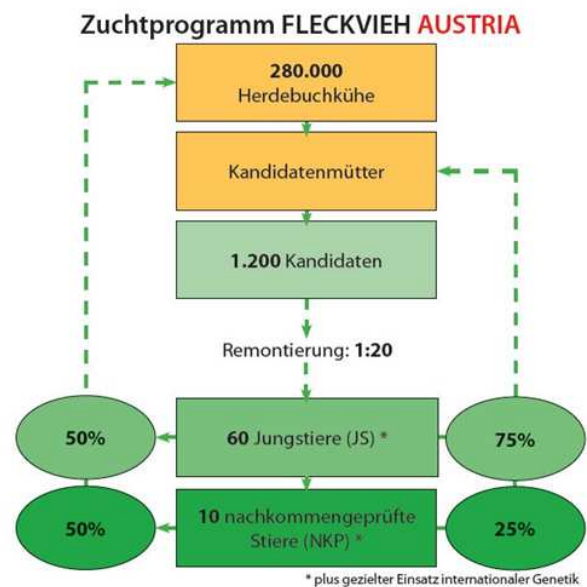
Durch die Möglichkeiten der Genomanalyse wurden aufbauend auf der Arbeit von VanRaden et al. (2011) bei vielen Rinderrassen durch das Feststellen von fehlenden homozygoten Abschnitten im Genom verschiedene Erbfehler entdeckt. Bei der Rasse Fleckvieh waren bis vor kurzem kaum Erbfehler bekannt. Die relativ große effektive Populationsgröße (N_e) von 160 und der geringe durchschnittliche Inzuchtkoeffizient von unter 2% werden dabei auch eine entsprechende Rolle spielen. Ausgehend von der Entdeckung von zwergwüchsigen Kälbern in Oberösterreich und die intensiven Bemühungen der Zucht- und Forschungsorganisationen in Österreich und Deutschland wurden bis dato bei Fleckvieh 6 Erbfehler veröffentlicht. Diese sind Spinnengliedrigkeit (A), Thrombopathie (TP), Minderwuchs (FH2), Zwergwuchs (DW), Zinkdefizienz-like Syndrom (ZDL) und Bovine männliche Subfertilität (BMS).

Der Umgang mit Erbfehlern bei den Rassen Braunvieh und Holstein wurde schon in der Vergangenheit beim ZAR-Seminar 2003 „Erbfehler und Erbhygiene beim Rind“ thematisiert. Damals wurden Ergebnisse von Zuchtplanungsanalysen auf Basis von Braunvieh AUSTRIA vorgestellt und diskutiert (Egger-Danner und Willam, 2003). Im folgenden Beitrag liegt der Schwerpunkt auf Fleckvieh AUSTRIA.

Material und Methode

Die Auswirkungen von verschiedenen Strategien hinsichtlich des Erbfehlermanagements auf den monetären Zuchtfortschritt pro Jahr, Züchtungskosten und den Züchtungsgewinn eines Zuchtprogrammes wurden am Beispiel Fleckvieh AUSTRIA 2012 analysiert. Kernpunkte im genomischen Zuchtprogramm

Fleckvieh AUSTRIA 2012 sind die Verkürzung des Generationsintervalls durch den Einsatz von junger männlicher Genetik bei den Herdebuchkühen (HK) und den interessantesten Kühen (Kandidatenmütter (KM)) und die starke Vorselektion der Jungstiere (JS) aus den Kandidaten im Verhältnis 1:20. Im neuen genomischen Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012 werden 50% Besamungen der Herdebuchkühe mit Jungstieren und 75% Besamungen der Kandidatenmütter mit den besten genomischen Jungstieren angestrebt.



Grafik 1: Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012 (AGÖF, 2014)

Die Analyse verschiedener Erbfehlerstrategien im Rahmen des Zuchtprogramms FLECKVIEH AUSTRIA wurde mit dem Computerprogramm ZPLAN (Willam et al., 2008) durchgeführt. Informationen zu den verwendeten Parametern (Populationsparameter, genetische Parameter, Wirtschaftlichkeitskennzahlen) sind in Egger-Danner et al. (2012) dargestellt. Die Kriterien für die Evaluierung der verschiedenen Strategien sind monetärer Zuchtfortschritt pro Jahr (monZF/J), Züchtungskosten (ZK) und Züchtungsgewinn (ZG) pro Kuh.

Strategien zum Erbfehlermanagement

Drei verschiedene Strategien wurden analysiert. In der **Strategie 1** („Merzung“) werden Trägerstiere vom Besamungseinsatz sowohl in der Kuhpopulation (HK+NHK) als auch in der gezielten Paarung (GP) ausgeschlossen. In den drei Varianten V-10, V-30, V-50 soll die Auswirkung unterschiedlich großer Verbreitung von Erbfehlerträgern untersucht werden. Bei der Variante V-10 müssen 10% der Selektionskandidaten aus der Zucht ausgeschlossen werden, da sie Träger für einen Erbdefekt sind. Analog dazu müssen bei V-30 bzw. V-50 30 bzw. 50% der Jungstier-Kandidaten ausgeschlossen werden.

Die Annahmen basieren auf Auswertungen der Kandidaten zum Trägerstatus. Bei Berücksichtigung der bisher bekannten Erbfehler bei Fleckvieh sind derzeit ca. 50% der Kandidaten Träger von zumindest einem Erbfehler.

In der **Strategie 2** („Reduktion“) werden Trägerstiere nur vom breiten Einsatz in der Kuhpopulation (HK+NHK) ausgeschlossen, sehr wohl aber in der gezielten Paarung (GP) eingesetzt. **Strategie 3** („ET“) geht der Fragestellung nach, in wie weit durch verstärkten Einsatz von Embryotransfer (ET) der Verlust an Selektionsintensität durch die Generierung einer höheren Anzahl Kandidaten gesteigert werden kann. In Strategie 3 wird auch angenommen, dass die interessantesten Kühe (KM) genotypisiert sind und verstärkt mit Kalbinnen gearbeitet wird. Höhere Sicherheiten der Zuchtwerte der KM und eine Verkürzung des Generationsintervalls bei den KM von 0,5 Jahren wurde unterstellt. Für Strategie 3 wurde die Auswirkung von zwei Varianten analysiert, nämlich, wenn 50% und 100% der Kandidaten aus ET stammen, wobei pro KM ein Kandidat angenommen wurde.

Kosten von Gendefekten

Für die Analyse von züchterischen Maßnahmen ist ein Kosten-Nutzen-Vergleich unerlässlich. Die im Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012 unterstellten Kosten sind in Egger-Danner et al. (2012) angeführt. Im Zusammenhang mit dem Erbfehlermanagement kommen direkte und indirekte Kosten zum Tragen. Da indirekte Kosten schwer abschätzbar sind,

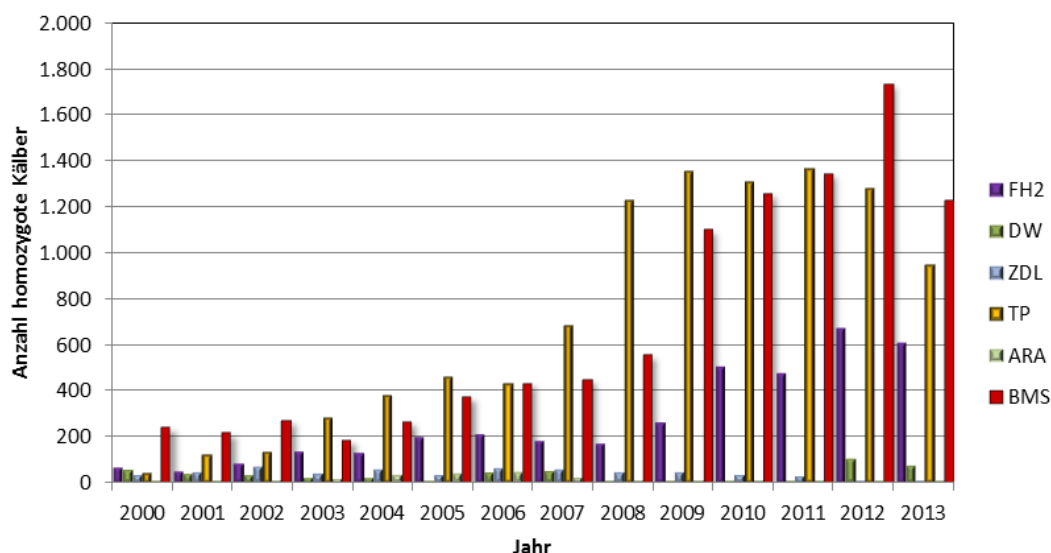
wurden diese nicht berücksichtigt. Bei den direkten Kosten sind es einerseits Kosten durch das Monitoring, die Testung und das Management im Zusammenhang mit diesen Erbfehlern, andererseits Kosten durch Ausfälle. Die Kosten für direkte Gentests liegen derzeit zusätzlich zu den Kosten für die Genotypisierung im Rahmen der genomischen Zuchtwertschätzung zwischen 30 und 50 € pro Erbfehler. In absehbarer Zukunft wird es sogenannte „customized chips“ geben, in denen dann die relevanten 1000-2000 SNPs berücksichtigt sind und daher ohne große Zusatzkosten der Trägerstatus bestimmt werden kann. Da mit dem Management dieser Informationen dennoch Aufwand verbunden ist, wurden 20 € pro Kandidat angesetzt. Für Strategie 3 mit verstärktem ET-Einsatz wurden auch auf der weiblichen Seite die Kosten für die Genotypisierung der Kandidatenmütter angesetzt und zudem Kosten für ET berücksichtigt. Für die Genotypisierung inklusive Erbfehlermanagement wurden 120 € angesetzt. Die Kosten für einen Kandidaten aus ET wurden mit 600 € angenommen.

Die Kosten im Zusammenhang mit Ausfällen durch Erbfehler wurden von Schwarzenbacher (2013) analysiert. Die Kosten von Erbfehlern für die Gesamtpopulation hängen vom Schaden pro Einzeltier, aber auch von der Allelfrequenz des Erbfehlers in der Gesamtpopulation ab. Der Erbfehler kommt zum Vorschein, wenn das Tier homozygot ist. Das Risiko wird bedingt durch die durchgeführten Besamungen und kann pro Geburtsjahrgang berechnet werden. In Grafik 2 ist die Anzahl der zu erwartenden homozygoten Kälber dargestellt.

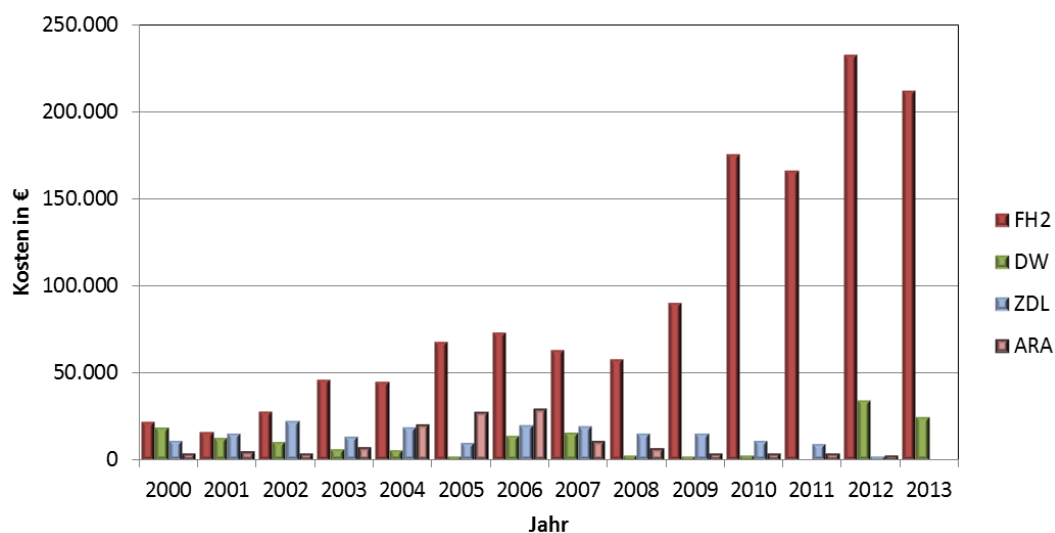
Die Kosten pro Ausfall wurden nach 3 verschiedenen Annahmen angesetzt. Bei Erbfehlern wie DW, FH2 und ZDL, wo das Kalb nicht mehr zu vermarkten ist, wurden 350 € pro homozygotem Kalb angenommen. Die Annahmen basieren auf Berechnungen des Arbeitskreises Milch, wonach der Kalberlös pro verkauftem Kalb inklusive Schlachtpremie und sonstiger Kosten 2012 bei 403 € liegt (Wöckinger, 2012). Wenn zudem Schäden bei der Mutter auftreten wie bei Spinnengliedrigkeit, so werden die Kosten mit 700 € beziffert. Laut Wöckinger kosten 21 Tage längere Zwi-

schenkalbezeit 100 €. Bei Erbfehlern, die mit schlechterer Fruchtbarkeit verbunden sind, ist mit Kosten von ca. 75 € zu rechnen. Bei TP sind die Kosten schwer abzuschätzen, da homozygote Träger nicht immer bzw. zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausfallen. In Grafik 3 sind die Kosten pro Erbfehler und Jahr dargestellt. Es ist ersichtlich, dass primär FH2 von Bedeutung ist. Für die Zuchtplanungsrechnung

wurden Gesamtkosten pro Jahr und Population angesetzt. Wenn keine Maßnahmen ergriffen werden, so wurden insgesamt 300.000 € pro Jahr angesetzt. Für die Variante V-10 wurden 200.000 € angesetzt, für Variante V-30 100.000 € und für Variante V-50, wo keine Träger bei den Besamungen der Kuhpopulation eingesetzt werden, wurden keine Kosten durch Ausfälle berücksichtigt.



Grafik 2: Anzahl homozygoter Kälber basierend auf den Allelfrequenzen der einzelnen Erbfehler und der Anpaarungen pro Jahr (Fürst, 2013 und Schwarzenbacher, 2013)



Grafik 3: Geschätzte Kosten pro Erbfehler und Jahr (Schwarzenbacher, 2013)

Ergebnisse und Diskussion

Für die Evaluierung von Strategien zur Berücksichtigung von Erbfehlern in Zuchtprogrammen ist es wichtig, dass verschiedene Varianten hinsichtlich der Auswirkungen auf jährlichen Zuchtfortschritt und Züchtungsge-

winn und der Durchführbarkeit in der Praxis analysiert werden. Zur Optimierung der Strategien ist wichtig, dass Erfahrungen aus der Umsetzung dann wiederum bei Weiterentwicklungen des Zuchtprogrammes berücksichtigt werden.

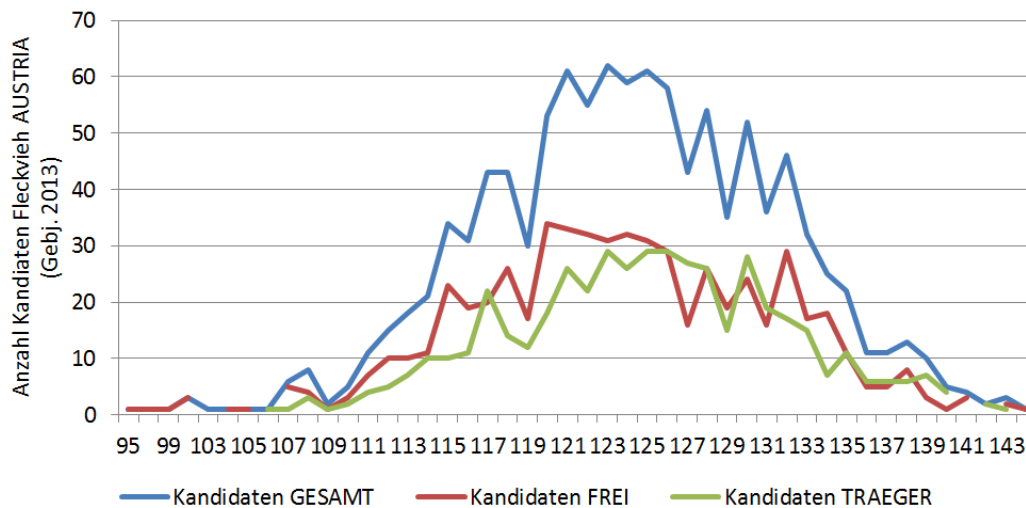
Aktuelle Allelfrequenzen bei Fleckvieh AUSTRIA

Im Artikel von Fürst und Schwarzenbacher (2014) sind die Allelfrequenzen bei den verschiedenen Rassen dargestellt. Bei den aktuellen Geburtsjahrgängen ist ein Anstieg bei TP, FH2 und BMS zu beobachten. Die Auswertungen zeigen, dass es empfehlenswert ist, Maßnahmen zur Verringerung oder zumindest zur Stabilisierung der Allelfrequenzen zu ergreifen.

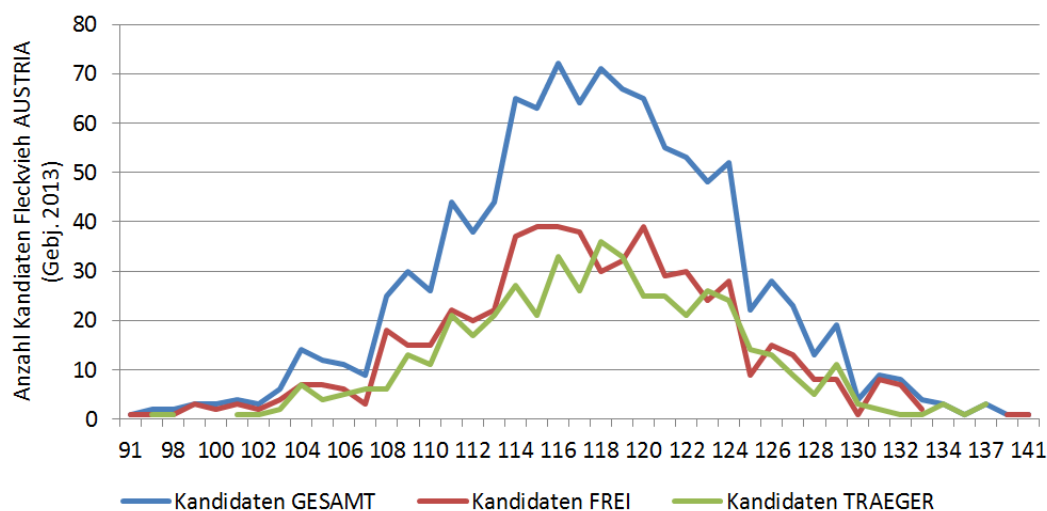
Erbfehler und Leistung

Im Zusammenhang mit der Strategie im Zuchtprogramm stellt sich auch die Frage, ob auch ein Zusammenhang zwischen Erbfehler-

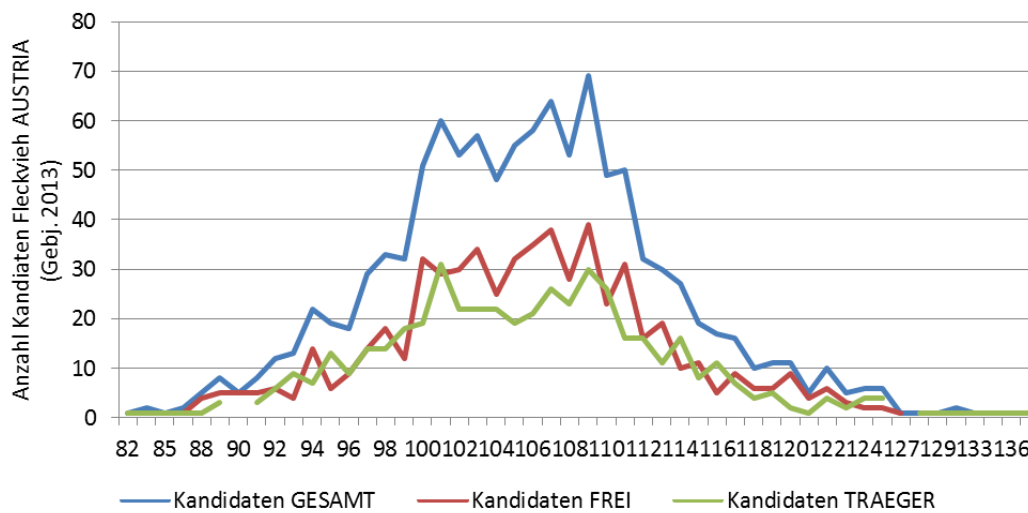
träger und den erwünschten Leistungsmerkmalen besteht. Dazu wurde die Häufigkeit von Trägern- und Nicht-Trägern bei den Kandidaten 2013 nach Gesamtzuchtwert (GZW), Milchwert (MW), Fleischwert (FW) und Fitnesswert (FIT) analysiert. Die Ergebnisse in den Grafiken 4 bis 7 deuten auf keine Kopplung von Trägerstatus und Leistung hin. Wenn das Auftreten von Erbfehlern bei den überdurchschnittlichen Vererbern deutlich höher wäre, wäre eine Strategie bei der auf den Einsatz von Trägern verzichtet wird, stärker zu hinterfragen. Dann würden möglicherweise mit einem Erbfehler auch viele andere wertvolle Gene (Allele) verworfen werden.



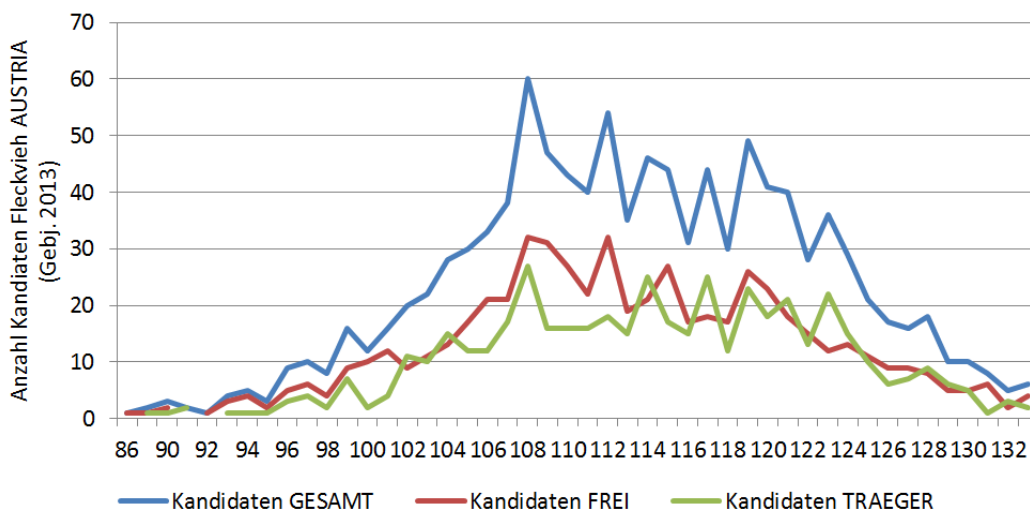
Grafik 4: Verteilung der Kandidaten (Geburtsjahre 2013) aus Fleckvieh AUSTRIA nach Gesamtzuchtwert (GZW) und Trägerstatus



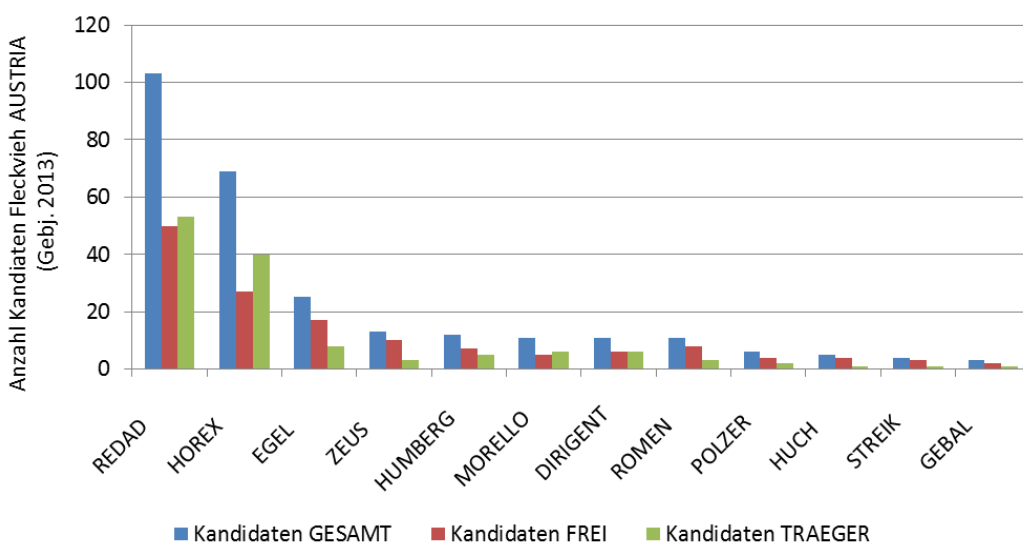
Grafik 5: Verteilung der Kandidaten (Geburtsjahre 2013) aus Fleckvieh AUSTRIA nach Milchwert (MW) und Trägerstatus



Grafik 6: Verteilung der Kandidaten (Geburtsjahre 2013) aus Fleckvieh AUSTRIA nach Fleischwert (FW) und Trägerstatus



Grafik 7: Verteilung der Kandidaten (Geburtsjahre 2013) aus Fleckvieh AUSTRIA nach Fitnesswert (FW) und Trägerstatus



Grafik 8: Verteilung der Kandidaten aus Fleckvieh AUSTRIA des Geburtsjahrganges 2013 nach Status TRÄGER und FREI und Linienzugehörigkeit

Um die Linienvielfalt zu erhalten, ist auch von Interesse, ob bei einigen Linien Erbfehler häufiger auftreten. Grafik 8 zeigt eine Verteilung der genotypisierten Kandidaten bei Fleckvieh AUSTRIA nach Linienzugehörigkeit und Trägerstatus von den bekannten Erbfehlern bei Fleckvieh.

Analyse von unterschiedlichen Strategien im Zuchtprogramm

Die hier untersuchten Strategien zum Erbfehlermanagement wirken sich auf die Selektionsintensität bei den Jungstieren aus. Wenn Kandidaten, die Träger von Erbfehlern sind, nicht für die Zucht verwendet werden, so können die Jungstiere weniger streng selektiert werden.

Strategie 1 („Merzung“): Genereller Ausschluss von Trägerstieren im Zuchtprogramm

Bei Strategie 1 werden Trägerstiere weder für die Besamung der Kuhpopulation (HK+NHK)

noch für die gezielte Paarung (GP) herangezogen. Wenn 50% der Kandidaten weder bei der Besamung der Kuhpopulation noch bei den Kandidatenmüttern (KM) berücksichtigt werden können, so reduziert sich der monetäre Zuchtfortschritt pro Jahr um 7,1% und der Züchtungsgewinn um 9,4% im Vergleich zum Referenzszenario Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012 (Egger-Danner und Willam, 2012). Der monetäre Zuchtfortschritt pro Jahr für das Referenzszenario beträgt 31,2 €, der Züchtungsgewinn liegt bei 166,3 €. Wenn weniger Kandidaten gemerzt werden, so verringert sich der jährliche monetäre Zuchtfortschritt nur geringfügig (Variante V-10). Bei Variante V-50 müssen statt vorher 60 Jungstiere aus 1200 Kandidaten nun 120 selektiert werden, d.h. die Remontierungsrate reduziert sich von 1:20 auf 1:10. Bei Varianten V-30 und V-10 verringert sich die Remontierungsrate auf 1:14 bzw. 1:18.

Tabelle 1: Einfluss der Strategie 1 mit den Varianten V-10, V-30 und V-50 (d.h. 10%, 30% und 50% der Stiere in der Kuhpopulation (HK+NHK) und gezielter Paarung werden als Erbfehlert Träger gemerzt) auf monetären Zuchtfortschritt pro Jahr (monZF/J) und Züchtungsgewinn (ZG) in Prozent relativ zu Fleckvieh AUSTRIA

	Fleckvieh AUSTRIA	Kein Einsatz von Trägerstieren bei Kühen (HK+NHK) und in gezielter Paarung (KM)		
		V-10	V-30	V-50
monZF/J	100 (31,2 €)	99,0	96,5	92,9
ZG	100% (166,3 €)	98,7	95,3	90,6
Remontierung JS aus Kandidaten	60 aus 1200 (1:20)	66 aus 1200 (1:18)	85 aus 1200 (1:14)	120 aus 1200 (1:10)
NKP>HK	10 aus 57	10 aus 57	10 aus 57	10 aus 57
JS> KM (GP)	12 aus 1200	13 aus 1200	17 aus 1200	24 aus 1200
NKP> KM (GP)	4 aus 57	4 aus 57	4 aus 57	4 aus 57

JS=Jungstiere, HK=Herdebuchkühe, NHK= Nicht-Herdebuchkühe, NKP= Nachkommegeprüfte Altstiere (AS), KM=Kandidatenmutter (ehemalige Stiermütter), GP=Gezielte Paarung

Strategie 2 („Reduktion“): Einsatz von Trägerstieren in der gezielter Paarung

Um auf wertvolle Genetik nicht gänzlich zu verzichten wie in Strategie 1 wurde hier analysiert, wie sich der Einsatz von Trägerstieren in der gezielter Paarung auswirkt. Die Reduktion des monetären Zuchtfortschritts pro Jahr in V-50 im Vergleich zu Strategie 1 ist um 2,3% niedriger, bei den Varianten V-30 und V-10 ist der Rückgang an monetärem Zuchtfortschritt

pro Jahr im Vergleich zum Referenzszenario Fleckvieh AUSTRIA sehr gering. Mit der Strategie Trägerstiere in der gezielter Paarung einzusetzen und dann mit Erbfehler-freien Vererbern die Kuhpopulation zu besamen, könnte die genetische Variabilität weitgehend erhalten bleiben, aber dennoch die Verteilung von Erbfehlern in der Gesamtpopulation reduziert werden.

Tabelle 2: Einfluss der Strategie 2 mit den Varianten V-10, V-30 und V-50 (d.h. 10%, 30% und 50% der Stiere in der Kuhpopulation (HK+NHK) werden als Erbfehlerträger gemerzt) auf monetären Zuchtfortschritt pro Jahr (monZF/J) und Züchtungsgewinn (ZG) in Prozent relativ zu Fleckvieh AUSTRIA

	Fleckvieh AUSTRIA	Kein Einsatz von Trägerstieren bei Kühen (HK+NHK)		
		V-10	V-30	V-50
monZF/J	100	99.3	97.6	95.2
ZG	100	99.4	97.0	93.6
Remontierung JS aus Kandidaten	60 aus 1200 (1:20)	66 aus 1200 (1:18)	85 aus 1200 (1:14)	120 aus 1200 (1:10)
NKP>HK	10 aus 57	10 aus 57	10 aus 57	10 aus 57
JS> KM (GP)	12 aus 1200	12 aus 1200	12 aus 1200	12 aus 1200
NKP> KM (GP)	4 aus 57	4 aus 57	4 aus 57	4 aus 57

JS=Jungstiere, HK=Herdebuchkühe, NHK= Nicht-Herdebuchkühe, NKP= Nachkommengeprüfte Altstiere (AS), KM=Kandidatenmutter (ehemalige Stiermütter), GP=Gezielte Paarung

Strategie 3 („ET“): Verstärkter Einsatz von ET

Diese Fragestellung soll analysieren, in wie weit durch einen verstärkten ET-Einsatz der Verlust an Selektionsintensität durch die Merzung von Trägerstieren kompensiert werden kann. Es wird unterstellt, dass die interessantesten weiblichen Kalbinnen und Kühe in der Population genotypisiert werden und dadurch das Generationsintervall bei den Kandidatenmüttern um 0,5 Jahre reduziert werden kann. Es werden 2 Varianten analysiert: einmal kommen 50% der Kandidaten aus ET einmal 100% der Kandidaten- und in der Kuhpopulation (HK+NHK) werden keine Trägerstiere eingesetzt. Durch die Genotypisierung der Kandidatenmütter und der verstärkten Nutzung von ET kann der jährliche monetäre Zuchtfortschritt im Vergleich zum Referenzszenario Fleckvieh AUSTRIA nicht nur erhalten, sondern sogar gesteigert werden kann. Für die Variante in der 100% der Kandidaten aus ET kommen, könnte ohne Ausschluss von Erbfehlerträgern der monetäre Zuchtfortschritt pro Jahr im Vergleich zu Fleckvieh AUSTRIA um

13,9% gesteigert werden. Wenn Erbfehlerträger nicht in der Kuhpopulation (HK +NHK) eingesetzt werden, so ist dennoch ein jährlicher monetärer Zuchtfortschritt von 109,3% im Vergleich zu Fleckvieh AUSTRIA zu realisieren (Tabelle 3). In Tabelle 3 sind die Auswirkungen auf die Anzahl der benötigten Kandidatenmütter und die Selektionsintensität in den verschiedenen Selektionsgruppen dargestellt. Die Kosten in der Variante 100% Kandidaten aus ET liegen im Vergleich zum Referenzszenario bei 34,17 € pro Herdebuchkuh, beim Referenzszenario sind 26,47 € kalkuliert. Der deutlich höhere monetäre Zuchtfortschritt pro Jahr kompensiert die höheren Kosten und erhöht auch insgesamt den Züchtungsgewinn für die Variante 100% Kandidaten aus ET auf 105,2%. Bei der Variante, in der nur 50% der Kandidaten aus ET kommen, ist beim jährlichen monetären Zuchtfortschritt ein Plus von 3,1% zu erwarten. Der Züchtungsgewinn ist trotz deutlich höherer Kosten vergleichbar mit dem Referenzszenario Fleckvieh AUSTRIA.

Tabelle 3: Auswirkung der Genotypisierung der potentiellen Kandidatenmütter und der verstärkte Einsatz von ET (50% und 100% der Kandidaten aus MOET) für die Situation, dass 50% der Stiere in der Kuhpopulation (HK+NHK) als Erbfehlerträger gemerzt werden; d.h. entspricht V-50 in Tabelle 2) den monetären Zuchtfortschritt pro Jahr (monZF/J) und Züchtungsgewinn (ZG) in Prozent relativ zu Fleckvieh AUSTRIA

	Fleckvieh AUSTRIA	Kein Einsatz von Träger bei Kühen (HK+NHK) + Genotypisierung von KM und ET	
		50% Kandidaten aus ET	100% Kandidaten aus ET
monZF/J	100	103,1	109,3
ZG	100	100,5	105,2
Si-gGZW KM	0,51	0,62	0,62
Anzahl KM	4578	4620	2400
Remontierung	60 aus 1200	120 aus 1800	120 aus 2400
JS aus Kandidaten	(1:20)	(1:15)	(1:20)
NKP>HK	10 aus 57	10 aus 57	10 aus 57
JS> KM (GP)	12 aus 1200	12 aus 1800	12 aus 2400
KP> KM (GP)	4 aus 57	4 aus 57	4 aus 57

JS=Jungstiere, HK=Herdebuchkühe, NHK= Nicht-Herdebuchkühe, NKP= Nachkommengeprüfte Altstiere (AS), KM=Kandidatenmutter (ehemalige Stiermütter), GP=Gezielte Paarung, Si-gGZW=Sicherheit des genomisch optimierten Gesamtzuchtewerts

Je nach Umsetzung von Erbfehlerstrategien ist ohne Kompensationsmaßnahmen durch z.B. verstärkten ET-Einsatz mit einem vorübergehenden Rückgang im monetären Zuchtfortschritt pro Jahr im oben beschriebenen Ausmaß zu rechnen. Wenn die Erbfehler aus der Population wieder weitgehend verdrängt sind, kann das Selektionspotential wieder zur Gänze ausgenutzt werden.

Bei den hier dargestellten Varianten der Zuchtplanung ist zu bedenken, dass jeweils nur eine Selektionsrunde mit ihren Auswirkungen abgebildet werden kann. Um Aussagen zu populationsgenetischen Auswirkungen machen zu können, sind stochastische Simulationen durchzuführen, an denen derzeit in Zusammenarbeit von ZuchtData, Viking Genetics und der Universität Aarhus gearbeitet wird.

Sonstige Alternativen

Ein kompletter Verzicht auf Erbfehlerträger auf der weiblichen und der männlichen Seite würde zu einem schnellen Verschwinden des Erbfehlers aus der Population führen. Wenn jedoch auf der weiblichen Seite der Trägerstatus nicht bekannt ist, kann durch Nutzung von Trägerwahrscheinlichkeiten aufgrund von Abstammungsinformationen das Risiko ebenfalls

minimiert werden. Auswertungen von Fürst (2013) zeigen, dass aktuell im Vergleich mit Zufallspaarung ca. 10 bis 20% weniger homozygote Kälber mit Erbfehler auftreten. Es ist anzunehmen, dass dieser Anteil durch gezielte Vermeidung von Risikopaarungen noch deutlich erhöht werden kann. Das Anpaarungsprogramm OptiBull bietet hier wertvolle Hilfestellungen für jeden Züchter.

Auch wenn keine züchterischen Maßnahmen ergriffen werden sollten, so ist ein Monitoring der Erbfehler in der Population dennoch unabdingbar. Generell stellt sich die Frage, wie sich die Allelfrequenzen entwickeln würden, wenn nicht eingegriffen würde. Kann der Einsatz der züchterisch interessantesten Trägerstiere begrenzt werden, so kann ein schnelles Ansteigen der Defektallelfrequenz vermieden werden. Wie jedoch zu beobachten ist, werden trotz der kontinuierlich zur Verfügung stehenden großen Anzahl genomischer Jungstiere, einige Stiere weiterhin sehr stark in der Population eingesetzt. Daher ist zu empfehlen, dass die Entscheidung nicht nur dem Landwirt überlassen wird, sondern auch von den Züchtervereinigungen bei der Auswahl der zukünftigen Vererber lenkend eingegriffen wird.

Tabelle 4: Übersicht über die 20 am häufigsten eingesetzten Fleckvieh-Vererber mit der Information zum Erbfehlerstatus

NAME	NUMMER	GEB.JAHR	GZW	ANZKB	FH2	DW	BMS	ZDL	TP	A
WILLE	DE 08 13516428	2006	135	42.296		x				
ZAUBER	DE 09 40777732	2006	130	18.837						
GS RUMGO	AT 168.213.272	2002	136	17.868	x				x	
ROMARIO	AT 704.199.307	2005	120	15.487			x			
WALDBRAND	DE 09 40100513	2006	137	14.049	x					
WALIS	DE 09 40245499	2006	116	12.783						
GS WALDSTEIN	AT 797.455.318	2011	131	12.560	x	x				
SERANO	DE 09 38759470	2004	122	12.034						
GS VOGT	AT 876.316.117	2010	134	11.013	x				x	
VULCANO	DE 09 74606272	2010	142	10.812						
GEPARD	DE 09 40653131	2006	124	8.903						
VINZENZ	AT 875.986.109	2006	126	8.881						
MERTIN	DE 09 38895304	2004	133	8.761	x		x			
HUTERA	DE 09 41688886	2007	129	8.059						
GS RAU	AT 653.713.345	2002	125	7.935						
GS WALDFEUER	AT 493.265.718	2011	132	7.726						
GS VULVUS	AT 461.537.709	2006	118	7.685					x	
MANTON	DE 09 42405989	2008	134	7.175			x			
VASCO	DE 09 40668895	2006	118	6.890					x	
WILLENBERG	DE 09 40049340	2005	132	6.295						

Zusammenfassung

Durch den breiten Einsatz von Top-Stieren ist es möglich, dass sich Erbfehler sehr schnell in der Population verbreiten. Diese Stiere haben dann nicht nur sehr viele Nachkommen in der Gesamtpopulation, sondern werden auch massiv in der gezielten Paarung und Selektion der nächsten Generation der männlichen Tiere eingesetzt. Um das ungesteuerte Ausbreiten von unerwünschten Erbanlagen zu verhindern, ist ein offener Umgang mit konsequentem Monitoring, kontinuierlicher Suche nach neuen Gendefekten und der Lenkung von Maßnahmen im Zuchtprogramm entscheidend. Je früher ein Defektgen entdeckt wird, desto früher kann gegengesteuert und damit größerer Schaden vermieden werden. Bei jeder Strategie sind die verschiedenen Aspekte (populationsgenetische Aspekte, Kosten/Nutzen, Ethik) für den einzelnen Erbfehler abzuwägen. Damit wertvolle Erbanlagen nicht ungewollt aus der Population eliminiert werden, ist zu empfehlen, dass bei der gezielten Paarung weiterhin mit Trägerstieren gearbeitet wird und durch den verstärkten Einsatz von ET mehr potentielle Kandidaten für die Selektion von Erbfehler-freien Stieren für den Einsatz in der Gesamtpopulation zur Verfügung stehen. Dadurch kann eine hohe Selektionsintensität beibehalten werden und es muss dennoch nicht auf Zuchtfortschritt verzichtet werden. Erbfeh-

lermanagement im Zuchtprogramm ist aktive Qualitätssicherung und für die positive Entwicklung der Rasse sehr wichtig.

Danksagung

Die Analysen wurden im Rahmen des Projektes “OptiGene” durchgeführt und werden vom Lebensministerium, der Zentralen Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (ZAR) und den Rassenarbeitsgemeinschaften finanziell unterstützt. Vielen Dank für die finanzielle Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

Literatur

- AGÖF (2014). Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012. www.fleckvieh.at (Abgerufen im Feb. 2014).
- Egger-Danner, C., Willam, A., Fuerst, C., Schwarzenbacher, H. und Fuerst-Waltl, B. (2012). Effect of breeding strategies using genomic information on fitness and health. *J. Dairy Sci.* 95:4600–4609 *J. Dairy Sci.* 95:4600–4609.
- Egger-Danner, C. und A. Willam. (2003). Berücksichtigung von Erbfehlern in Zuchtprogrammen. Seminar des Ausschusses für Genetik der ZAR, Salzburg, 2003. www.zar.at.

- Egger-Danner, C. und A. Willam. (2012). Neues genomisches Zuchtprogramm Fleckvieh AUSTRIA 2012. Was wird anders, was bringt es? Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft österreichischer Fleckviehzüchter.
- Fürst, C. (2013). Persönliche Mitteilungen.
- Fürst, C. und H. Schwarzenbacher (2014). Aktueller Stand der Erbfehlersituation beim Rind in Österreich. Seminar des Ausschusses für Genetik der ZAR, Salzburg, 2014. www.zar.at.
- Schwarzenbacher, H. (2013). Persönliche Mitteilungen.
- VanRaden, P.M., Olson, K.M., Null, D.J. and Hutschinson, J.L. (2011). Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *J. Dairy Sci.* 94:6153-6161.
- Willam, A., Nitter, G., Bartenschlager, K. et al. (2008). <https://zplan.uni-hohenheim.de> (Abgerufen im Feb. 2014).
- Wöckinger, M. (2012). Persönliche Mitteilungen.

Management von Erbfehlern in Zuchtprogrammen: Praktische Umsetzung

Josef Miesenberger

Es war immer das Bestreben der Züchter durch Selektionsmaßnahmen, die erwünschten Erbanlagen in einer Population zu vermehren und die Frequenz von unerwünschten Erbanlagen zu reduzieren. Durch die genomische Selektion stehen heute den Züchtern wesentlich mehr Möglichkeiten als bisher zur Verfügung. In den letzten Monaten gelang es den Wissenschaftlern der TU München und der ZuchtData in Wien, Tests für eine Reihe von bisher zum Teil noch unerkannter Erbfehler zu entwickeln. Zu dieser Entwicklung trug die systematische Probensammlung und die Meldung der Züchter ganz wesentlich bei. Unser Ziel aber auch unsere Verpflichtung ist es, die Frequenz dieser „Schadgene“ in der Population durch Selektion zu reduzieren. Das wird aber nicht von heute auf morgen möglich sein. Genauso wie es nicht möglich ist, dass alle Tiere von heute auf morgen genetisch hornlos sind. Grundvoraussetzung ist, dass jeder Züchter Zugang zu diesen Informationen hat. Dies ist auf alle Fälle gegeben.

EINST – Inzuchttests!

Der Umgang mit Erbfehlern in der Zucht war schon immer ein heikles Thema. Durch die künstliche Besamung, mit der Möglichkeit einzelne Stiere stark einzusetzen, erhöhte sich die Gefahr für die unbewusste Verbreitung von Erbfehlern. Vor den Zeiten der genomischen Selektion war die Durchführung von Inzuchttests bei rezessiv vererbten Erbfehlern die einzige Chance zuverlässig herauszufinden, ob ein Stier Anlageträger von Erbfehlern ist oder nicht. Als es in den 70er Jahren Hinweise auf Erbfehler wie z. B. Zwergwuchs bei Polzer gab, wurde beim FIH ein Inzuchttest mit mehreren Besamungsstieren durchgeführt. Es wurden dabei je 80 Töchter mit ihrem Vater besamt. Man kann mit dieser Methode mit einer Sicherheit von 99 % mögliche Letal- und Schadgene erkennen. Als Konsequenz aus die-

sem Versuch wurde die Beratungsempfehlung herausgegeben, den Blutanschluss bei Polzer zu vermeiden. „**Nicht auf Polzer anpaaren!**“ fand sich über viele Jahre in den Besamungsempfehlungen. Mit der geringeren Bedeutung der Linie Polzer ist diese Empfehlung in Vergessenheit geraten.

JETZT – genomische Selektion!

Die Meldung und Erfassung von phänotypischen Besonderheiten ist nach wie vor wichtig. Missbildungen werden durch die Kontrollassistenten im RDV erfasst. Wir ersuchen die Züchter, Kälber mit Missbildungen auch direkt beim Zuchtverband oder der Besamungsstation zu melden, wenn es sich um Kälber von Stieren handelt, von denen noch nicht bekannt ist, dass sie Anlageträger für genetische Besonderheiten sind. Da bekanntlich nicht alle Missbildungen genetische Ursachen haben, wird mit den Wissenschaftlern der ZuchtData abgeklärt, ob eine Gewebeprobe von diesem Kalb benötigt wird. Für die Entnahme einer Gewebeprobe von einem missgebildeten Kalb erhält der Landwirt € 100,-. Sollte das Kalb für weitergehende Untersuchungen benötigt werden, wird versucht dieses durch die Besamungsstation anzukaufen. Dieser finanzielle Anreiz hat ganz wesentlich dazu beigetragen, dass sehr rasch ein Gentest für Zwergwuchs entwickelt werden konnte. Durch die genomische Selektion gibt es heute die Möglichkeit, auf Inzuchttests mit all ihren unerwünschten Nebenwirkungen zu verzichten.

Aktuelle Vorgangsweise Besamungsstiere

- Die Ergebnisse von Stieren für den Natursprung werden im Versteigerungskatalog angeführt. Stiere werden derzeit allerdings auch dann noch als Herdebuchstiere einge-

stuft, wenn sie nicht genomisch untersucht wurden. Alle Besamungsstiere müssen entsprechend einem Beschluss der AGÖF mit den besten genomischen Tests untersucht werden.

- Wir versuchen es zu vermeiden im Hauptausgabeprogramm der OÖ Besamungsstation GmbH Anlagetragger von Erbfehlern anzubieten. Anlagetragger von Erbfehlern werden gekennzeichnet. Es wird dabei unterschieden, ob es sich um tierschutzrelevante Erbfehler handelt, oder um genetische Besonderheiten wie z. B. BMS. Mit Ausnahme des Stieres Wille bieten wir derzeit keine Anlagetragger von Erbfehlern aktiv an. Selbstverständlich steht aber auch Spermia von Anlagetraggern zur Verfugung und wird auch nachgefragt.
- Anlagetragger von Erbfehlern wurden, seit dem die Informationen zur Verfugung stehen, nicht mehr angekauft. Wir lassen uns aber diese Moglichkeit in Einzelfallen fur Stiere von seltenen Linien bewusst offen. Fur die Entscheidung uber einen etwaigen Ankauf wird ausschlaggebend sein, ob es in der Population genetisch gleichwertige, „freie“ Alternativen gibt.
- Bis auf den Stier Grandios (V: Giradeli) wurden alle durch die OÖ Besamungsstation GmbH angekauften, aber noch nicht eingesetzten Anlagetragger von Erbfehlern geschlachtet. Bei bereits eingesetzten Jungstieren wurde differenziert vorgegangen. Vor weiteren Entscheidungen werden hier vor allem auch die Ergebnisse der Gentests abgewartet.

- In Einzelfallen wird fur den Einsatz von Anlagetraggern durchaus aktiv geworben. Der begrenzte, gezielte Einsatz von genetisch uberlegenen Anlagetraggern erscheint uns im Vergleich zum breiten Einsatz allerdings der geeignete Weg zu sein. Dadurch konnen die wertvollen Gene von Anlagetraggern in der Zucht weiter genutzt werden. Anpaarungsprogramme konnen dabei eine wertvolle Hilfe sein.

Schlussfolgerung

Die genomische Selektion eroffnet neue Moglichkeiten bei der Berucksichtigung von Erbfehlern und genetischen Besonderheiten in der Zucht, die genutzt werden mussen. Der Einsatz von Stieren mit Erbfehlern oder genetischen Besonderheiten ist nicht nur eine zuechterische Frage. Es mussen auch rechtliche Aspekte, Fragen des Tierwohls, aber auch der Vermarktung berucksichtigt werden. Fur die Sensibilisierung der Zuechter und die Erhoehung der Meldemoral von Kalbern mit auffaelligen phenotypischen Erscheinungen hat sich die Einfuehrung von finanziellen Anreizen als wirkungsvoll erwiesen.

Wir bedanken uns bei den Wissenschaftlern der TU Muenchen und der ZuchtData, Wien, fur ihre exzellente Arbeit, aber auch bei den Zuechtern und Tieraerzten fur deren Meldungen und Mitarbeit. Erst durch die Zusammenarbeit von Wissenschaft und Praxis wird es moeglich sein, die Chancen der genomischen Selektion bei der Berucksichtigung von genetischen Besonderheiten in den Zuchtprogrammen zu nutzen.

Veranstalter des ZAR-Seminars

RINDERZUCHT AUSTRIA

Organisiert in Zusammenarbeit mit:

ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH
Dresdner Straße 89/19, A-1200 Wien



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



Gefördert aus Mitteln des BMLFUW:



lebensministerium.at

Medieninhaber und Herausgeber:

Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (ZAR)
Dresdner Straße 89/19, 1200 Wien

Für den Inhalt verantwortlich:

Die jeweiligen AutorInnen

Foto Umschlag:

Pipettierroboter übernehmen die DNA-Extraktion im AIT-Tulln,
AIT Austrian Institute of Technology GmbH

Layout Umschlag:

DI Lukas Kalcher, ZAR

Redaktion:

Dr. Christian Fürst, ZuchtData

