

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung

Info 57

Juli 2023



Inhalt

Ein guter Hund hat keine Farbe – oder doch?	4
Vorstellung des Aufsatzes von Bannasch et al. zur Farbvererbung durch den Koautor Prof. Dr. Tosso Leeb	19
Untersuchung der Behandlungsmöglichkeiten für Hunde mit infektiöser Endokarditis anhand eines neuen Modellsystems	23
Neue GKF-Projekte: Erbkrankheiten beim Saarlooswolfhond	28
Abschlussbericht: Sind extrazelluläre DNA-Netze bei Hunden Auslöser einer Gefäß- und Hirnhautentzündung?	30
Greters Fundstücke	35



Liebe Mitglieder,

dieses Heft hat den Schwerpunkt Fellfarben beim Hund und Frau Dr. Anna Laukner hat sich bereit erklärt, uns an ihrem großen Wissen zu diesem Thema teilhaben zu lassen. Wie lautet eine ihrer Überschriften so schön: „Farbgenetik ist schwierig“. Ich habe den Aufsatz mehrfach gelesen, um ihn zu verstehen und bei jedem neuen Durchgang gingen mir neue Lichter auf. Und wenn Sie dann gleich noch den Beitrag von Prof. Dr. Tosso Leeb lesen und sich beim Lesen so richtig Mühe geben, dann können Sie beim nächsten Hundespaziergang stolz die Ursache der Farbe Ihres Hundes erklären.

Die Fellfarbe gilt es aber nicht nur im Zusammenspiel vieler Faktoren zu verstehen und in mancher Zuchtordnung kritisch zu überdenken. Sie gibt auch Hinweise auf pigmentierungs-assoziierte, erbliche Erkrankungen und dies spiegelte sich auch in der Diskussion um den § 10 Ausstellungsverbot der am 1.1.2022 in Kraft getretenen neuen Tierschutzhundeverordnung (TierSch-HundV) wider. Im letzten Heft hatte ich Ihnen bereits mitgeteilt, dass Prof. Dr. Andreas Moritz vom Forschungsausschuss der GKF und ich im August 2022 Verbände und Gesellschaften in die Tierärztekammer Niedersachsen in Hannover eingeladen hatten. Wir haben 10 Monate intensiv diskutiert und hoffen, dass die erarbeitete Merkmalsliste bei der weiteren Arbeit der Landesbehör-

den und des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft dienlich sein wird.

Das letzte Jahr war mit über 70.000 € Spenden für die GKF ein finanziell außergewöhnlich erfolgreiches Jahr. Es ist hier der Ort, um Ihnen die Namen der Spender mit einem vier- oder fünfstelligen Betrag zu nennen: Animonda, Bewitel, Bundesverband der beamteten Tierärzte, Dysplasie-Zentrum Gießen, Fressnapf, Gesellschaft für Röntgendiagnostik, Herr Greter, Mera Tiernahrung, Vet-Concept, Younikat. Wir danken diesen Spendern und allen anderen, die mit welchem Betrag auch immer die Arbeit der GKF unterstützen. Von den Gesamteinnahmen haben wir letztes Jahr 7 % für alles zusammen ausgegeben, was nicht der Förderung von Projekten dient oder anders ausgedrückt 93 % fließen dorthin. Der Forschungsausschuss der GKF hat letztes Jahr auch beschlossen, dass die Stipendienhöhe von 900 € auf 1.400 € erhöht wird, gleichzeitig müssen sich die Betreuer*innen nun verpflichten, dass die Stipendiat*innen für ihre Doktorarbeit die notwendige Zeit frei gestellt werden, was vor allem für diejenigen im Klinikbetrieb nicht immer einfach war und ist.

Mit besten Grüßen

Ihr

Martin Fischer

Ein guter Hund hat keine Farbe – oder doch?

Ein Gastbeitrag von Dr. Anna Laukner

Ob schwarz, gelb, braun, blau oder weiß, ob gescheckt, gestromt, getüpfelt oder mit Brand: Haushunde zeichnen sich durch eine faszinierende Farbenvielfalt aus. Fast noch beeindruckender ist, dass all diese Farben auf das unscheinbare Wolfsgrau zurückgehen. Woher kommen alle diese Farben und Zeichnungen und was bedeuten sie gesundheitlich für Hunde? Bei Wildcaniden wie bei allen wilden Säugetierarten erfüllt die Fellfarbe vor allem einen Zweck: Sie macht ihren Träger möglichst unsichtbar. Ein Raubtier ist am erfolgreichsten, wenn es

sich möglichst unerkant seiner Beute nähern kann, und ein Beutetier hat die besten Überlebenschancen, wenn es möglichst erst gar nicht von einem Raubtier erkannt wird. So entstanden rund um den Globus Wölfe und andere wilde Kaniden, deren Fellfarbe optimal an die jeweils herrschende Umgebung angepasst ist. Arktische Wölfe haben ein nahezu weißes Fell, Dingos (die im australischen Outback leben) haben ein rötliches Fell und der Eurasische Wolf, auch als Europäischer Grauwolf – *nomen est omen* – bezeichnet, hat ein graubraun meliertes Fell.



: Photo Bianca Werning, Stock-Fotografie-ID:1197185437



Diese Melierung des Grauwolfes setzt sich aus unterschiedlich pigmentierten Abschnitten, den sogenannten Banden, der Einzelhaare zusammen. Es wechseln sich jeweils dunkel (schwarz) und hell (gelblich bis weißlich) gefärbte Banden ab, wobei die Bande an der Haarbasis immer hell ist.

Die hierfür verantwortlichen Pigmente (Melanine) sind das schwarze Eumelanin und das helle, in den unterschiedlichsten Farbintensitäten gelbliche Phäomelanin. Darüber hinaus befinden sich am Körper des Wolfs so genannte Wildfarbigkeitsabzeichen: symmetrisch verteilte, helle, nur durch Phäomelanin pigmentierte Stellen oberhalb der Augen, an den Wangen, entlang des Fangs, an der Kehle, rechts und links an der Brust, an den unteren Enden der Gliedmaßen und unterhalb der Rutenwurzel. Außerdem ist die Unterseite eines Wolfes heller pigmentiert als der Rücken. Dies weist auf eine weitere Funktion der Pigmentierung hin nämlich den Schutz vor der UV-Strahlung. Gebildet werden beide Pigmentarten in den Pigmentzellen oder Melanozy-

ten. Diese finden sich vor allem in der Haut und in den Haarfollikeln. Aber es gibt Unterschiede zwischen diesen beiden Pigmentzellpopulationen. Während Pigmentzellen in der Haut auf UV-Strahlung schnell mit einer erhöhten Pigmentproduktion reagieren und die Haut dadurch ihren Farbton ändert, lassen sich Pigmentzellen in den Haarfollikeln nicht entsprechend stimulieren. Dies hätte auch wenig Nutzen, denn bis sich ein Mehr an Pigment im langsam wachsenden Haar als kurzfristiger UV-Schutz nützlich machen würde, ist die UV-Exposition vielleicht schon längst wieder passé.

Ob Eumelanin oder Phäomelanin in einer Pigmentzelle gebildet wird, entscheidet sich an den in der Zellmembran sitzenden Rezeptoren so genannten Melanocortin-1-Rezeptoren, kurz: MC1R). Ausgelöst wird die Eumelanin-Produktion durch ein Andocken des Melanozyten-stimulierenden Hormons (MSH). Die Vorläufer der Pigmentzellen, so genannte Melanoblasten, entstammen der embryonalen Neuralleiste, die sich wiederum in einen Kopfteil und einen Rumpfteil gliedert. Während der Embryonalentwicklung wandern die Melanoblasten aus der Neuralleiste aus und verbreiten sich in der Haut über den gesamten Körper. Unter Einfluss

der Umgebung beginnen sie später als Melanozyten mit der Pigmentbildung (B. Schnorr & Kressin, 2006)

Sowohl Eumelanin als auch Phäomelanin entstehen im Inneren der Pigmentzelle. Hier befinden sich Zellkörperchen, in denen das Melanin synthetisiert wird, die Prämelanosomen. Zunächst befindet sich in den Prämelanosomen eine feste innere Struktur, die sich mit zunehmender Pigmentproduktion umbildet. Schließlich entstehen „reife“, mit Pigmentkörnchen gefüllte Melanosomen.

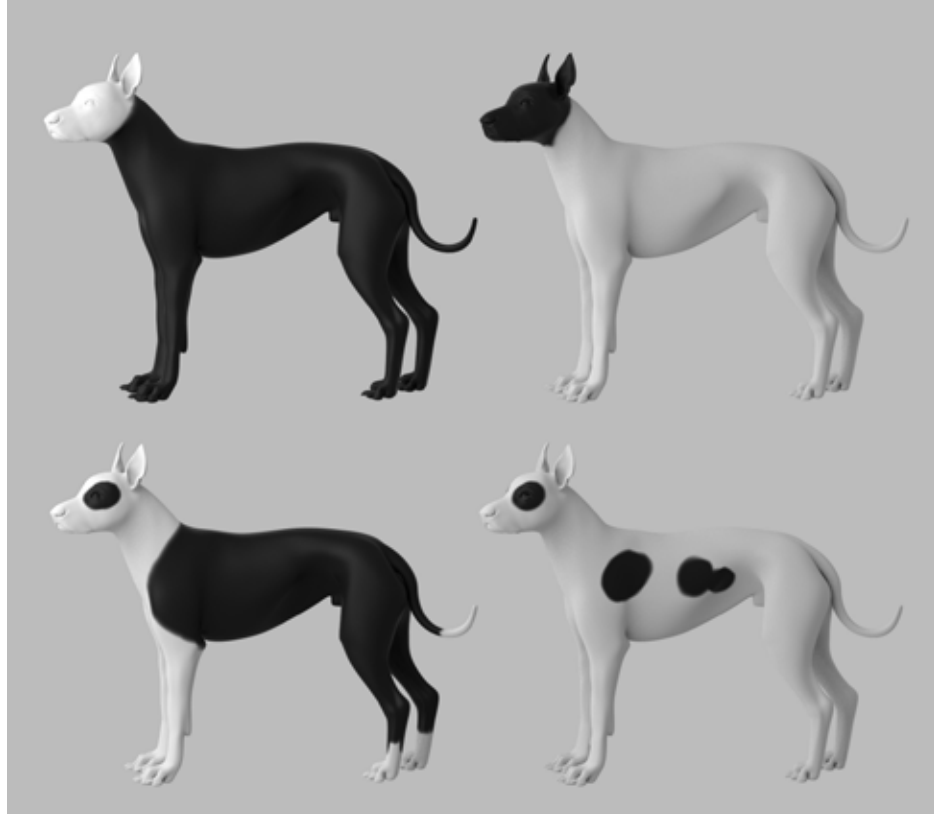
Melanin wird aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert. Die Synthese besteht aus vielen unterschiedlichen Schritten, an denen jeweils Enzyme beteiligt sind. Ein wichtiges Enzym, das ganz zu Beginn der Synthesekette steht, ist die Tyrosinase – ohne sie kann weder Eumelanin noch Phäomelanin gebildet werden. Die ersten Syntheseschritte sind bei beiden Pigmentarten gleich, später trennen sich die Wege. Die reifen, pigmentgefüllten Melanosomen werden schließlich aus der Pigmentzelle über Ausläufer, die Dendriten, in die Haut bzw. in das wachsende Haar geschleust.

Es gibt also viele Entwicklungs- und Syntheseschritte, bis aus einem Embryo ein voll pigmentierter Hund entsteht. Und auf jeder Stufe dieses Prozesses können Mutationen ansetzen, die zu subtilen bis hin zu massiven Änderungen innerhalb dieses komplexen Geschehens führen können.

Weißscheckung

Wenn gleich bei Beginn noch im Stadium der Embryonalentwicklung durch verschiedene Mutationen die Auswanderung der Melanoblasten aus der Neuralleiste unterbrochen wird, sind später beim voll entwickelten Tier mehr oder weniger ausgedehnte Bereiche der Haut und Haarwurzeln ohne Pigmentzellen oder auch nur der Kopf. In diesen Bereichen kann also mangels Pigmentzellen weder Pigment gebildet noch in die Haut und die Haare eingelagert werden. Die Haut bleibt somit rosa, die Haare erscheinen durch die eingelagerte Luft weiß.

Sind nur begrenzte Bereiche betroffen, so entsteht eine Weißscheckung, die nach ihren unterschiedlichen Verteilungsmustern z. B. in Platten- oder Mantelscheckung unterteilt wird. Ist der komplette Hundekörper einschließlich Kopf betroffen, so spricht man von Extremscheckung. Es kann aber auch nur die Auswanderung aus dem Kopfteil betroffen sein, dann resultiert eine Weißköpfigkeit („white head“) oder nur der Rumpfteil, dann wird daraus ein gescheckter oder unpigmentierter Hund mit vollständig pigmentiertem Kopf, ein so genannter „Color headed White“. Sofern die Auswanderung der Melanoblasten aus dem Kopfteil der Neuralleiste vorzeitig gestoppt wurde, können auch bestimmte Sinneszellen fehlen, die aus der gleichen embryonalen Struktur entstammen. Diese nennt man „Haarzellen“, sie



übernehmen einen wichtigen Part bei der Reizweiterleitung der im Innenohr eintreffenden Schallwellen ans Gehirn. Fehlen sie, so ist der Hund taub. In vielen Studien konnte der Zusammenhang zwischen unpigmentierten Köpfen und Taubheit nachgewiesen werden. Zwar wurden beim Hund schon Gene identifiziert, die mit Weißscheckung assoziierte Mutationen beherbergen können (z. B. MITF „Microphthalmie-assoziiierter Transkriptionsfaktor2 oder KIT „Tyrosinkinase“), es gibt aber noch eine ganze Reihe weiterer Scheckungsmuster, deren ursächliche genetische Varianten bislang nicht identifiziert werden konnten.

Albinismus

Einen Pigmentmangel anderer Ursache stellt der Albinismus dar. Hier haben die Hunde Pigmentzellen in ihrer Haut und ihren Haarfollikeln (Taubheit ist daher bei Albinos kein Thema). In diesen Pigmentzellen ist jedoch das Enzym Tyrosinase, das für die Umwandlung der Aminosäure Tyrosin in den Farbstoff Melanin sorgt, nur eingeschränkt oder gar nicht funktionsfähig. Betroffene Hunde haben also – je nach eigentlich genetisch angelegter Fellfarbe und verbleibender Tyrosinase-Aktivität – eine hellgraue, beigefarbene oder weiße Fellfarbe und hellgelbe bis hellblaue Augen. Da so-

wohl die unbehaarte Haut als auch die Augen den UV-Strahlen mehr oder weniger schutzlos ausgesetzt sind, sind Albinos sehr lichtempfindlich und entwickeln ohne entsprechenden Schutz schnell einen Sonnenbrand. Das Hautkrebsrisiko ist aus diesem Grund auch höher, verglichen mit normal pigmentierter Haut.

Braun

Nicht jede Mutation hat jedoch solche gravierenden Auswirkungen. Sind Enzyme betroffen, die sich in der Synthesekette des Eumelanins weiter hinten befinden also kurz vor dem „fertigen“ Syntheseprodukt, so kann etwa eine Aufhellung des eigentlich schwarzen

Eumelanins zu schokoladenbraun resultieren. Schwarzes Eumelanin in Haut und Haaren erscheint bei Hunden mit dieser genetischen Variante nicht mehr schwarz, sondern braun. Diese Mutation im Gen TYRP1 „Tyrosinase-related Protein 1“ muss schon sehr früh in der Domestikationsgeschichte des Hundes erstmals aufgetreten sein, denn braune Hunde treten in nahezu allen Hunderassen auf. Je nachdem, ob der Mensch diese Variante als Zuchtziel auserkoren hat oder als unerwünschtes Merkmal einstufte, kommen braun pigmentierte Hunde in den verschiedenen Rassen, Schlägen und Züchtungen häufig oder eher selten vor.



Aus schwarz wird durch Dilution blau



Aus braun wird durch Dilution lilac

Farbverdünnung

Eine Modifikation des schwarzen Eumelanin stellt die so genannte Dilution dar. Bei dieser auch „Blauverdünnung“ genannten Variante ist die Struktur der Melanosomen verändert. Die Pigmente verklumpen, was durch die veränderte Lichtbrechung zu einem blaugrauen statt schwarzen Farbeindruck führt. Ursache ist eine Mutation im Gen MLPH (Melanophilin). Bei manchen solcher dilute Hunde kann es zur Farbmutilation (Alopie) kommen. Hier tritt Pigment aus den Pigmentzellen aus, was dann zu Haarausfall (Alopie) führt. Die Haarfollikel können sich in der Folge bakteriell infizieren. Nicht jeder dilute Hund erkrankt an CDA, aber jeder Hund mit

CDA ist dilute. Die molekulargenetische Ursache für CDA ist noch nicht bekannt. Interessant ist, dass es bei manchen Rassen wie beim Weimaraner keine CDA zu geben scheint, bei dem alle Hunde reinerbig für Dilution sind.

Solid Eumelanin

Hunde, die die genetische Variante für dominantes Schwarz am Genort CBD103 besitzen, produzieren in allen Pigmentzellen gleichmäßig Eumelanin und lagern dieses in die Haare ein. Hunde mit der entsprechenden genetischen Konstellation sind also einfarbig durch Eumelanin pigmentiert. Je nachdem, ob auf das Eumelanin noch



weitere Mutationen einwirken (wie die Variante für schokoladenbraun und/oder die Variante für Dilution), erscheint die Fellfarbe schwarz, braun, schiefergrau oder hellgrau.

Rezessives Creme, Gelb und Rot

Wie sich Eumelanin und Phäomelanin sowohl über die Einzelhaare als auch über den gesamten Hundekörper verteilen, wird durch das Zusammenspiel von drei Genen gesteuert: MC1R, CBD103 und ASIP. Eine MC1R-Variante verhindert beispielsweise vollständig, dass in den Pigmentzellen der Haarfollikel Eumelanin gebildet werden kann. Hier entsteht also ausschließlich Phäomelanin. Das Resultat ist eine gelbliche Grundfarbe wie beim Golden Retriever. Die Farbintensität des Phäomelanins wiederum wird über verschiedene andere Gene gesteuert. So gibt es ge-

netische Varianten, die eine Aufhellung zu cremefarben oder sogar weiß bewirken, während andere Varianten bewirken, dass gelb zu einem orange bis roten Farbton intensiviert ist. Das genaue Zusammenspiel der hierfür erforderlichen molekulargenetischen Grundlagen ist noch nicht abschließend erforscht.

Zeichnungsmuster des ASIP-Gens: Dominantes Gelb, Wildfärbung, Black and Tan

Beim Eurasischen Wolf sind die meisten Einzelhaare gebändert. Hier erhält die Pigmentzelle in zeitlichen Intervallen unterschiedliche Signale, die durch den Genotyp am Genort ASIP gesteuert werden: In bestimmten Zeitabschnitten produziert sie Eumelanin, in anderen Zeitabschnitten nur Phäomelanin. Diese „Wildfärbung“ kommt auch bei





vielen Hunden vor wie beim „Pfeffersalz“ des Schnauzers, beim „grauen“ Deutschen Schäferhund oder beim Wolfsspitz. Verschiedene genetische Varianten können dazu führen, dass sich die zeitlichen Intervalle zwischen den Signalwechseln ändern. So gibt es Hunde, bei denen die hellere Band einen großen Teil des Einzelhaares einnimmt und die dunklere Bande bis weit in die Haarspitze zurückgedrängt ist. Man spricht hier von dominantem

Gelb, was bei vielen Züchtungen auch als Sable bezeichnet wird. Andere Varianten wiederum regulieren die Verteilung der beiden Pigmentarten über den Hundekörper. So können sich die Wildfarbigkeitsabzeichen über einen begrenzten Bereich an den typischen Körperstellen beschränken, sie können sich aber auch im Verlauf der Welpen- und Junghundentwicklung immer weiter ausdehnen, bis das Eumelanin nur noch auf einen sattelartigen Bereich

am Rücken verdrängt ist, das Saddle-tan. Wildfarbigkeitsabzeichen können außerdem mit gebänderten Einzelhaaren, aber auch mit gleichförmig durch Eumelanin pigmentierten Einzelhaaren am Rumpf kombiniert sein wie beim Black-and-tan bzw. der Brand- oder Markenzeichnung. Und schließlich kann sich die dunkle Bande auf dem gesamten Hundekörper über das komplette Einzelhaar erstrecken, hier spricht man von rezessivem Schwarz, das je nach genetischen Verdünnungsfaktoren natürlich auch braun, schiefer- oder hellgrau sein kann. Sowohl diese Variante als auch die verschiedenen Haplotypen, die die Verteilung von Eumelanin und Phäomelanin über das Einzelhaar und die Verteilung über den Hundekörper hinweg (Black-and-tan sowie Saddle-tan) steuern, sind im Gen ASIP „Agouti Signaling Protein“ lokalisiert (Bannasch et al. 2020).

Stromung

Eine interessante Zeichnung stellt die Stromung dar. Am besten ist sie bei einem Hund zu erkennen, der eine dominant gelbe Grundfarbe hat. Hier verlaufen Eumelanin-Streifen über die gesamte pigmentierte Körperoberfläche. Die Streifen werden nach ihrem Entdecker als „Blaschko-Linien“ bezeichnet. Dies unterscheidet die Stromung domestizierter Tiere von einer streifenförmigen Wildfärbung wie bei Wildkatzen oder Zebras. Bei der „Tigerzeichnung“ der Katze und auch beim Zebra verlaufen die Streifen an den Gliedmaßen ringförmig um die Gliedmaßen herum, bei gestromten Hunden folgen die Streifen dem Längsverlauf der Gliedmaßen. Wie auch für dominantes Schwarz befindet sich die molekulargenetische Grundlage für die Stromung am Genort CBD103.

Doch weder ASIP, CBD103 noch MC1R bestimmen allein über den Phänotyp.



Nur im Zusammenspiel dieser drei Genorte sowie unter Mitwirkung einer Vielzahl weiterer wird die endgültige Farbe und Zeichnung eines Hundes festgelegt, ähnlich einem Gemälde, das in übereinandergelegten Schichten und je nach verwendeten Farbtönen und -mischungen erst die fertige Bildkomposition ergibt.

Merle

Ein weiteres interessantes Zeichnungsmuster ist Merle. Die genetische Ursache ist eine Insertion im PMEL Gen („Premelanosome Protein“). Eine Insertion stellt ein Stück zusätzliches genetisches Material dar, das in die DNA eingebaut wird. Das Besondere an der Merle-Insertion ist, dass sie aus einem unveränderlichen „Körper“ und einem variablen Poly-A-Tail besteht.

Der Poly-A-Tail besteht aus einer langen Aneinanderreihung von einzelnen Basen Adenin. Die Anzahl dieser Adenin-Basen kann zwischen ca. 200 und über 270 betragen. Je nach der Anzahl dieser Basen, man spricht von der Insertionslänge, kann sich die Merle-Insertion entweder gar nicht, leicht oder gravierend auf die Struktur und Funktionsfähigkeit der Melanosomen innerhalb der Pigmentzellen auswirken. Dadurch können Eumelaninbildung und -transport so eingeschränkt werden, dass in manchen Körperbereichen nur aufgehelltes oder sogar gar kein Eumelanin gebildet werden kann. Beim mischerbigen Genotyp, wenn also nur auf einem Chromosom eine Merle-Insertion im PMEL Gen vorliegt, wird in manchen Pigmentzellen die Insertion „aktiv“ in anderen hingegen nicht. So



entsteht beim Genotyp M/m („M“ steht für eine Merle-Insertion mit ca. 265 bis 268 Basen im Poly-A-Tail, „m“ steht für eine nicht vorhandene Merle-Insertion) in Kombination mit einer schwarzen Grundfarbe eine zerrissen wirkende Fleckenzeichnung aus aufgehellten, grauen und unveränderten, schwarzen Bezirken. Je niedriger die Insertionslänge, desto schwächer der Effekt der Insertion. Gefährlich kann es werden, wenn von beiden Elterntieren eine Insertion an den Nachwuchs weitergegeben wird. Je nach kombinierten Insertionslängen kann es im reinerbigen Genotyp nicht nur zu komplett pigmentlosen Arealen kommen sondern auch zu schwerwiegenden strukturellen Defekten der Augen und Innenohren. Eine besondere Herausforderung ist, dass sich Merle nur auf Eumelanin

ausprägt und nicht auf Phäomelanin. Einem rezessiv gelben oder einem dominant gelben Hund mit stark reduzierten dunklen Haarspitzen sieht man daher eine Merle-Zeichnung nicht oder kaum an. Dies macht die Zucht mit der Merle-Insertion zu einem anspruchsvollen Unterfangen, das dem Züchter einiges an Fachwissen abverlangt.

Tüpfelung oder Stichelung

Eine der letzten Entdeckungen auf dem Gebiet der Farbgenetik beim Hund war im Jahr 2021 das für Ticking verantwortliche Gen USH2A („Usherin“)(Brancaion et al. 2021). Verschiedene Varianten in diesem Gen führen dazu, dass sich in ursprünglich weiß gescheckten Bereichen im Laufe der ersten Lebenswochen und -monate zunehmend Pigmentsprenkel oder -tupfen bilden.



Die genauen ontogenetischen Zusammenhänge sind nicht bekannt. Interessant ist, dass Mutationen im humanen USH2A Gen zum sogenannten Usher-Syndrom führen, das durch Schwerhörigkeit bis Taubheit in Kombination mit fortschreitender Erblindung gekennzeichnet ist. Beim Hund mit Ticking sind solche Beeinträchtigungen nicht bekannt. Allerdings kann es, sofern eine Weißscheckung im Kopfbereich auftritt, diese natürlich mit Taubheit vergesellschaftet sein (s.o.). Darum gehören auch einige Hunderassen, bei denen typischerweise Ticking auftritt, zu den von erblicher Taubheit betroffenen Rassen, darunter der Dalmatiner und der Australian Cattle Dog, sofern er keine Farbplatten im Bereich des Kopfes hat.

Farben und Züchtung

Mutationen sind nicht „gut“ oder „schlecht“ – sie sind ein Bestandteil der Evolution, und ohne Mutationen wäre die Anpassung einer Population an sich stetig veränderte Umwelt- und Lebensbedingungen nicht möglich. Für einen Grottenolm oder einen Tiefseebewohner kann etwa Albinismus durchaus eine vorteilhafte genetische Variante darstellen: Der Körper „spart“ sich den Aufwand der Pigmentproduktion, UV-Schäden sind im dortigen Lebensraum auch nicht zu erwarten, im Gegenteil, sogar kleinste Lichtreste könnten ohne abschirmende Pigmente noch genutzt werden.

Mutationen haben mit dazu geführt, dass sich Wildkaniden in den unterschiedlichsten Lebensräumen etablieren konnten. Mutationen sind aber auch ein zentrales Element, das die Domestikation und verschiedene Züchtungen überhaupt erst ermöglichte. Durch künstliche Selektion bestimmt der Mensch, welche Tiere sich fortpflanzen dürfen und welche nicht. Die Fellfarbe spielte dabei von Anfang an der gezielten Zucht eine je nach Verwendungszweck der Tiere mehr oder weniger prominente Rolle. Während in der Natur die Wolfsfarbe vorrangig eine Tarnfarbe ist, gibt es unter menschlicher Zuchtwahl eine ganze Reihe von Wünschen und Vorstellungen bezüglich der „richtigen“ Farbe.

Um einige Farben ranken sich mittlerweile richtige Entstehungsgeschichten, wie z. B. um den West Highland White Terrier. Eigentlich waren die vereinzelt weiß geborenen Welpen bei Cairn Terriern nicht so beliebt, bis man erkannte, dass man solch helle Hunde viel besser vom Fuchs unterscheiden konnte, den sie aus seinem Bau jagen sollten. Somit war die Gefahr, einen bräunlichen Hund irrtümlich als Fuchs zu erschießen, deutlich geringer. Dies resultierte schließlich in der Trennung der Zuchtpopulation in farbige Cairn Terrier und weiße West Highland White Terrier. Ähnliches passierte Jahrzehnte später mit den als Gebrauchshunden verpönten weißen Deutschen Schäferhunden, deren Nachkommen bilden

heute als Berger Blanc Suisse eine eigene, von der FCI anerkannte Hunderasse.

Farbgenetik ist schwierig

Mit der Farbgenetik ist es kompliziert: Es gibt nicht jeweils ein Gen für Schwarz, Grau oder Weiß, sondern jede Fellfarbe resultiert aus dem komplexen Zusammenspiel einer Vielzahl unterschiedlicher Gene, an denen wiederum viele unterschiedliche Varianten vorkommen können. Ändert sich nur eine dieser Varianten, so kann ein vollkommen anderer Phänotyp resultieren. Sortiert man aber bestimmte Phänotypen aus rein formalen Gründen aus, so werden damit zwangsläufig eine Vielzahl anderer Varianten ebenfalls von der Fortpflanzung ausgeschlossen und stehen somit der gesamten Population nicht mehr zur Verfügung – ganz egal, wie vorteilhaft sie gewesen sein mochten.

Zu der Zeit, als die meisten Rassestandards entstanden, war das Wissen um die farbgenetischen Zusammenhänge noch nicht oder nur in Ansätzen vorhanden. Der Wissenszuwachs seitdem war und ist enorm, aber die Rassestandards wurden nicht parallel dazu angepasst. So ist es aus heutiger Sicht kaum mehr verständlich, dass unerwünschte Fellfarben als disqualifizierende Fehler in Rassestandards oder Zuchtordnungen aufgelistet sind. Vor wenigen Jahrzehnten wurden „Fehlfarben“ sogar noch direkt nach der Geburt

aussortiert („gemerzt“). Es gibt aber auch erwähnenswerte Beispiele, in denen zuvor unerwünschte Farben nachträglich mit in den jeweiligen Standard aufgenommen wurden wie das Havannabraun beim Appenzeller Sennenhund und jüngst Schwarzsilber beim Riesenschнауzer. Aus populationsgenetischer und veterinärmedizinischer Sicht gibt es keinen Grund, bestimmte Farbschläge in Zuchtpopulationen auszuschließen – ob dies nun gelb oder tricolor getupfte Dalmatiner, braunweiße Neufundländer oder mehrfarbige Pudel sind.

Davon ausgenommen sind ausdrücklich Farben und Zeichnungsmuster, die gesundheitlich relevant sind z. B. Weißköpfigkeit, die in einigen Rassen immer noch erklärtes Zuchtziel ist, Dilute in bestimmten Rassen aber nicht jede Rasse hat das gleiche Risiko für CDA oder Albinismus. Insbesondere bei Weißköpfigkeit und CDA könnte weitere Forschung dazu beitragen, die zugrundeliegenden molekulargenetischen Ursachen zu entschlüsseln. Auch Merle darf nur sehr kontrolliert und mit der entsprechenden Sachkunde gezüchtet werden, um Hunde mit riskanten Genotypen/Phänotypen sicher zu vermeiden. Hier sind zuchtlenkende Vorgaben bzw. Ausschlüsse bestimmter Zeichnungen absolut sinnvoll. So ist Albinismus innerhalb der gesamten FCI nicht erlaubt, wird aber außerhalb seriöser Zuchtverbände gezielt gezüchtet. Paradox wird es, wenn

z. B. unpigmentierte Köpfe in manchen Rassen ausgeschlossen sind, in anderen Rassen jedoch präferiert werden und damit ein erhöhtes Taubheitsrisiko in Kauf genommen wird.

Eine Anpassung der Farbvorgaben in den Rassestandards auf internationaler Ebene an den heutigen Stand der Wissenschaft wäre ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung einer zukunftsorientierten Hundezucht.

Bannasch D, Kaelin C, Letko A, Loechel R, Hug P, Jagannathan V, Henkel J, Roosje P, Hytönen M, Lohi H, Arumilli M, Minor K, Mickelson J, Drogemüller C, Barsh G, Leeb T. (2020). Dog color patterns explained by modular promoters of ancient canid origin. 10.1101/2020.12.21.423812.

Brancalion L, Haase B, Mazrier H, Willet CE, Lindblad-Toh K, Lingaas F, Wade CM. Roan, ticked and clear coat patterns in the canine are associated with three haplotypes near usherin on CFA38. Anim Genet. 2021 Apr;52(2):198-207. doi: 10.1111/age.13040. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33539602; PMCID: PMC7986734.

B. Schnorr u. M. Kressin (2006): Embryologie der Haustiere, Enke Verlag



Vorstellung des Aufsatzes von Bannasch et al. zur Farbvererbung durch den Koautor Prof. Dr. Tosso Leeb

Bannasch, Danika L., et al. „Dog colour patterns explained by modular promoters of ancient canid origin“. *Nature Ecology & Evolution*, 2021; 5: 1415-1423 DOI 10.1038/s41559-021-01524-x.

Die Autoren dieser Studie gingen anfänglich einem Detail der Farbvererbung bei Hunden nach, über das sich Experten schon mehrere Jahre lang gestritten hatten. Es war bereits seit

langem bekannt, dass genetische Variation im Gen für das sogenannte Agouti-Signalprotein (ASIP) für bestimmte Fellfarben und Farbmuster bei Hunden verantwortlich ist. Die ursprüngliche Farbe des Grauwolfs (*Canis lupus*) wird als Agouti bezeichnet und ist durch einheitlich helle Haare am Bauch (ventrale Körperoberfläche) und dunkel-hell-dunkel gebänderte Haare am Rücken charakterisiert. Bei



Fünf verschiedene Farbmuster, die durch das ASIP Gen gesteuert werden. Das Agouti-Signalprotein ist für die unterschiedliche Verteilung von gelbem und schwarzem Pigment im Fell verantwortlich. Ein früher pauschal als „dominant yellow“ bezeichnetes Farbmuster wird von Bannasch et al. in „dominant yellow“ und „shaded yellow“ unterschieden. Hunde mit dem „shaded yellow“ Farbmuster haben dunklere Haarspitzen. Weiße Flecken werden durch die Abwesenheit von Pigmentzellen und der Abwesenheit von jeglichem Pigment verursacht. (Bildquelle: Bannasch et al. 2021).

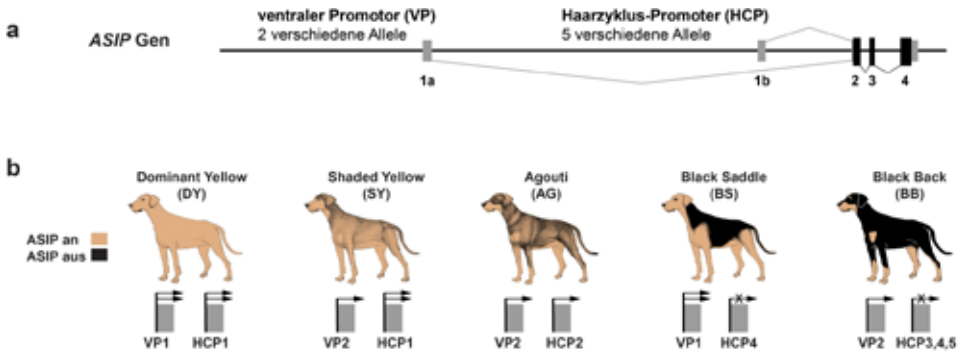
Hunden ging man ursprünglich von drei neu entstandenen Allelen (Zustandsformen) am ASIP Gen aus, die zu veränderten Farbmustern führen. Bannasch et al. fanden zunächst einmal heraus, dass eines dieser Muster in Wirklichkeit in zwei abgrenzbare verschiedene Muster differenziert werden sollte. Sie gaben den alten rassespezifischen und teils verwirrenden Farbbezeichnungen daher neue wissenschaftliche Bezeichnungen, die in Abbildung 1 verdeutlicht sind.

Seit vielen Jahren wurden bereits Gentests für das ASIP Gen oder den A-Lokus vermarktet, mit denen man Vorhersagen machen konnte, welche Farbmuster ein Hund an seine Nachkommen vererben kann. Allerdings war unter Experten seit vielen Jahren bekannt, dass diese Gentests in seltenen Fällen falsche Ergebnisse lieferten, was darauf schließen ließ, dass die ursprünglichen Annahmen über die ursächlichen genetischen Varianten nicht ganz richtig waren.

An dieser Stelle soll ganz kurz die seit etwa 25 Jahren bekannte Funktionsweise des ASIP Gens erklärt werden: Das ASIP Gen enthält den Bauplan für ein kleines Protein, das an der sogenannten Pigmenttyp-Steuerung beteiligt ist. Falls das Agouti-Signalprotein in hohen Konzentrationen vorhanden ist, bilden Pigmentzellen ein gelbliches oder rötliches Pigment. Falls kein Agouti-Signalprotein vorhanden ist, wird von denselben Pigmentzellen schwar-

zes Pigment gebildet. Die Unterschiede in den fünf Farbmustern aus Abbildung 1 rühren also nicht daher, dass es qualitative Unterschiede im Agouti-Signalprotein gäbe, sondern weil bei diesen Hunden quantitativ unterschiedliche Mengen an voll funktionsfähigem Agouti-Signalprotein gebildet werden. Gene enthalten sogenannte Promotoren, welche steuern, wieviel Protein in den Zellen tatsächlich gebildet wird. Das ASIP Gen ist insofern besonders, weil es zwei verschiedene Promotoren enthält, die unabhängig voneinander wirken (Abbildung 2a). Der erste dieser Promotoren wird als ventraler Promoter (VP) bezeichnet und sorgt dafür, dass an ventralen Körperoberflächen, also z.B. am Bauch, relativ viel Agouti-Signalprotein produziert wird und das Fell dort dementsprechend hell pigmentiert ist. Der zweite Promotor des ASIP Gens ist der sogenannte Haarzyklus-Promotor (HCP). Dieser Promotor sorgt dafür, dass während des Haarwachstums Agouti-Signalprotein zu einem bestimmten Zeitpunkt produziert wird. Am Rücken ist der VP inaktiv und es werden normalerweise dunkel pigmentierte Haare gebildet. Der HCP sorgt nun dafür, dass zu einer bestimmten Phase des Haarwachstums Agouti-Signalprotein gebildet wird und die wachsenden Haare dadurch in der Mitte eine helle Bande erhalten, während sie an der Wurzel und an der Spitze schwarz pigmentiert sind.

Den Autoren der hier vorgestellten Stu-



Steuerung des ASIP Gens. (a) Das Ablesen des ASIP Gens (Transkription) kann an zwei verschiedenen Stellen beginnen. Die Produkte von beiden Startpunkten führen aber letztendlich zur Bildung des gleichen Proteins. Die Ableserate am ersten Startpunkt wird durch den ventralen Promotor, die des zweiten Startpunkts durch den Haarzyklus-Promotor gesteuert. (b) Natürlich vorkommende genetische Variation im ASIP Gen. Bisher wurden insgesamt 5 funktionell unterschiedliche Kombinationen der verschiedenen VP- und HCP-Allele gefunden, die mit den entsprechenden Farbmustern korrelieren. Unten ist die Aktivität der jeweiligen Promotoren schematisch angedeutet. Ein Pfeil repräsentiert die Aktivität des ursprünglichen Promotorallels aus dem Grauwolf (*Canis lupus*). Zwei Pfeile repräsentieren ein mutiertes Allel mit gesteigerter Aktivität, ein durchgestrichener Pfeil repräsentiert ein mutiertes funktionsloses Allel. (Abbildung modifiziert aus Bannasch et al. 2021).

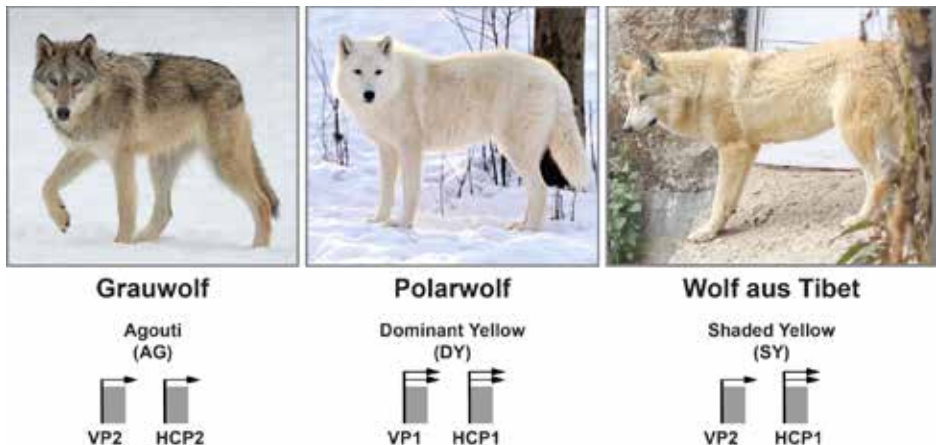


Abbildung 3: ASIP Variation bei Wölfen. Drei der fünf bei Hunden bekannten Farbmuster kommen auch bei Wölfen vor und sind bereits vor der Domestikation entstanden. (Abbildung modifiziert aus Bannasch et al. 2021).

die ist es durch sorgfältige Analysen von mehreren hundert Hundegenomen gelungen, die molekulargenetischen Unterschiede zu identifizieren, die zu den verschiedenen Farbmustern führen. Bannasch et al. charakterisierten zwei verschiedene Allele am VP und sogar fünf verschiedene Allele am HCP bei Hunden. Die beiden Promotoren des ASIP Gens wirken als unabhängige Module und erst die spezifische Kombination der jeweiligen VP- und HCP-Allele steuert letztlich die Aktivität des ASIP Gens und das dadurch entstehende Farbmuster (Abbildung 2b).

Die beachtliche genetische Variation am ASIP Gen entstand zu einem guten Teil bei Wölfen, also noch vor der Domestikation von Hunden. Sowohl am VP wie auch am HCP gibt es jeweils mutierte Allele, die zu gesteigerter Promotoraktivität und hellerem Fell als bei den typischen Grauwölfen führen (Abbildung 3). Lediglich diejenigen Allele, die zu einem Funktionsverlust des HCP und komplett schwarzen Rückenhaaren führen, sind erst nach der Domestikation entstanden und kommen ausschließlich bei Hunden vor.

Die ganz große Überraschung der Studie lieferte die evolutionsbiologische Analyse der Herkunft des HCP1-Allels. Bannasch et al. konnten zeigen, dass dieses Allel nicht durch ein Mutationsereignis in einem Grauwolf entstanden sein kann. HCP1 unterscheidet sich überraschend stark und an vielen eng benachbarten Positionen von der

Sequenz des Grauwolfs (HCP2). HCP1 muss tatsächlich durch Einkreuzung einer nah verwandten Art vor über zwei Millionen Jahren in das Genom der damaligen Wölfe gelangt sein. Vermutlich bot die dadurch erzeugte hellere Fellfarbe den damaligen Wölfen einen Selektionsvorteil, insbesondere in Kälteperioden/Eiszeiten, in denen weite Teile der nördlichen Hemisphäre von Schnee und Eis bedeckt waren.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass sich im Genom von Menschen kleine Abschnitte von Neandertaler-DNA befinden, die das Ergebnis einer etwa 100.000 Jahren alten Hybridisierung von Neandertalern mit modernen Menschen sind. Ein ganz ähnlicher Mechanismus hat schon vor über zwei Millionen Jahren dazu geführt, dass Wölfe den Genomabschnitt mit dem HCP1-Promotor von einem nahen Verwandten bekommen haben. Leider ist dieser Wolfsverwandte inzwischen ausgestorben. Wir dürfen annehmen, dass er ein helles Fell hatte. Die Erinnerung an diesen Wolfsverwandten und ein kleiner Abschnitt seines Genoms ist aber heute noch allgegenwärtig, wenn wir einen Hund mit der dominant gelben Fellfarbe sehen (wie z.B. einen gelben Boxer, eine gelbe Dogge oder auch einen australischen Dingo).

Neues GKF-Projekt

Untersuchung der Behandlungsmöglichkeiten für Hunde mit infektiöser Endokarditis anhand eines neuen Modellsystems

Hintergrund

Infektiöse Endokarditis (IE) ist eine seltene, aber ernsthafte Erkrankung, die als Infektion des Endokards, d. h. des Endothelgewebes der Herzinnenwand, die als Schutzmantel für die Herzklappen sowie die Herzkammern dient, beschrieben werden kann. Etwa 1 von 1000 Hunden ist davon betroffen, wobei diese Zahl bei älteren, männlichen Hunden größerer Rassen deutlich ansteigt. Die Überlebensrate hängt von unterschiedlichen Faktoren ab, weitgehend von der Bakterienart, der Zeit zwischen Beginn der Erkrankung und Behandlung, sowie der betroffenen Herzklappe. Hunde mit einer Beteiligung der Aortenklappe haben beispielsweise eine sehr schlechte Prognose. Die Krankheitssymptome sind unspezifisch, es treten Fieber, Lethargie und mangelnder Appetit auf. Das auffälligste Symptom ist die Entwicklung eines Herzgeräusches. Die Diagnose von Endokarditis wird durch Anlegen von Blutkulturen und ein Echokardiogramm gesichert.

Erster Schritt der Infektion ist das Anheften und anschließende Eindringen von Bakterien ins Endothel, meist an einer Schwachstelle in der

Endothelschicht. Ursächlich für diese Schwachstelle kann eine grundlegende Herzerkrankung, beispielsweise eine Subaortenstenose, sein. Die Infektion führt zu einer ersten Immunreaktion des Wirts, bei der Makrophagen als Fresszellen des angeborenen Immunsystems freigesetzt werden, um die Bakterien aufzunehmen und zu zersetzen. Es bilden sich Mikrokolonien und eine extrazelluläre Matrix, ein Netzwerk aus Proteinen, Blutplättchen und Nährstoffen für die Bakterien. Wir nennen dies einen Biofilm. Mikrobielle Biofilme können als Aggregate aus Bakterien, Kohlenhydraten, Proteinen und Elementen aus der Umgebung, wie z. B. Zelltrümmern und Blutplättchen, definiert werden. Reift der Biofilm, bildet sich eine heterogene Bakterienpopulation, die in Abbildung 1 schematisch dargestellt ist. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien ist dabei unterschiedlich. Darüber hinaus kann es in einigen Bakterien zu spontanen Mutationen sowie der Bildung von sogenannten Persistenzellen kommen. Dies sind Bakterien, die unter dem Druck von Antibiotika überleben, aber nicht wachsen und somit ein großes

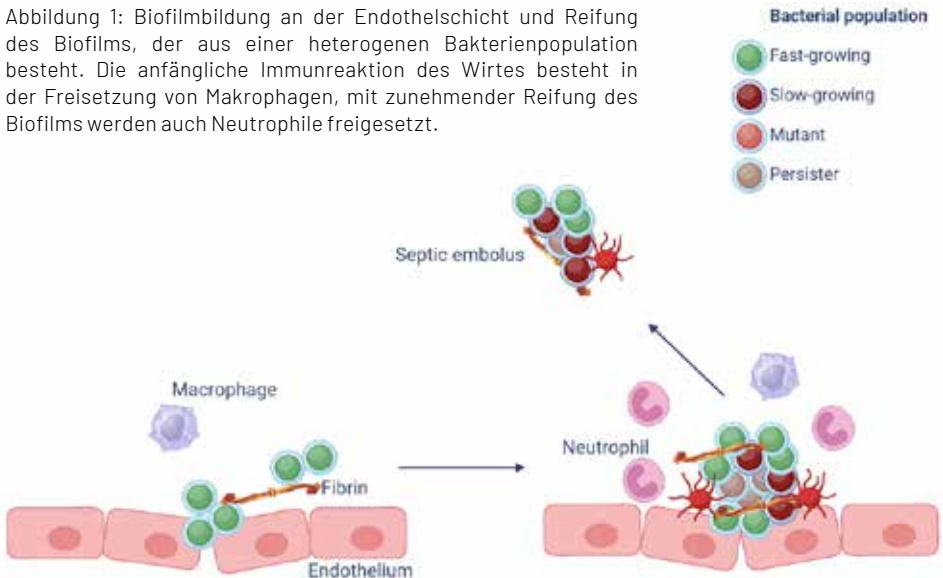
Problem bei der Behandlung von Biofilmen darstellen. Ein Teil des Biofilms löst sich ab und dringt in den Blutkreislauf ein. Wir sprechen dann von einem septischen Embolus, einem Klumpen Bakterien, der ein Blutgefäß verstopfen und eine Thrombose und Blutvergiftung verursachen kann, was zum Tod führt.

Die heterogene Bakterienpopulation und die extrazelluläre Matrix, die einen Teil der Bakterien vor Antibiotika schützt, führen zu einer höheren Widerstandsfähigkeit gegen antibiotische Behandlung. Die erforderliche Dosis, um alle Bakterien in einem Biofilm abzutöten, kann 10 bis 1000 Mal höher ausfallen als in einer flachen Bakterien-schicht.

Abbildung 2 zeigt, dass die Antibiotika-behandlung, die derzeit für die Behandlung von IE verschrieben wird, nicht ausreicht, um alle Bakterien in einem Biofilm auf der Herzklappe abzutöten. Trotz Antibiose konnte noch bakterielle Aktivität gemessen werden, der betroffene Hund starb leider infolge der Infektion.

Eine etablierte Methode zur Verbesserung der Behandlung von Bakterien in Biofilmen ist die hyperbare Sauerstofftherapie in Kombination mit antibakteriellen Medikamenten. Es werden auch einige theoretische Lösungen postuliert, z.B. die Verwendung von Anti-Biofilm-Wirkstoffen. Wir wollen diese Methoden in einem neuen Modell für IE testen und validieren.

Abbildung 1: Biofilmbildung an der Endothelschicht und Reifung des Biofilms, der aus einer heterogenen Bakterienpopulation besteht. Die anfängliche Immunreaktion des Wirtes besteht in der Freisetzung von Makrophagen, mit zunehmender Reifung des Biofilms werden auch Neutrophile freigesetzt.



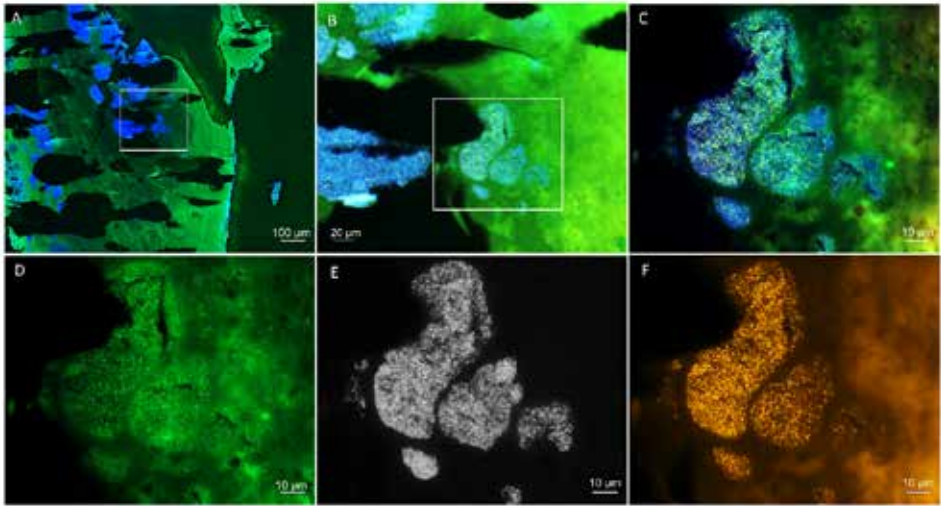


Abbildung 2: FISH-Bilder der Herzklappe eines Hundes (8-jähriger Rhodesian Ridgeback-Rüde), der leider an einer durch *Streptococcus canis* verursachten IE verstarb. Die Zellkerne erscheinen durch DAPI-Färbung blau, Bakterien werden durch eine pan-bakterielle Sonde orange dargestellt, und die Streptokokken wurden anschließend durch eine spezifische Sonde grün nachgewiesen. Anhand des Fluoreszenzsignals lässt sich die bakterielle Aktivität bestimmen. Die Intensität des Signals zeigt an, dass die Streptokokken in diesem Biofilm trotz Antibiotikabehandlung noch aktiv sind.

Modellierung

Das Ex-vivo-Modell für IE wurde von Lauten et al. im Jahr 2020 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin entwickelt. Bei diesem Modell wird eine Schweineherzklappe in einen Bioreaktor eingesetzt und durch eine Kolbenpumpe ein Fluss von Nährmedium erzeugt. Das Modell ist durch Filter steril gegenüber Umwelteinflüssen. Die Strömung und die Herzfrequenz können so eingestellt werden, dass sie einem lebenden Organismus weitestgehend entsprechen. Eine Kolbenpumpe sorgt dafür, dass sich die Klappe öffnet und schließt (Abbildung 3). Die Biofilmbildung nach Inokulati-

on mit Bakterienstämmen kann durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung analysiert werden.

In Zusammenarbeit mit dieser Gruppe wollen wir das bestehende Modell für die Endokarditis bei Hunden anpassen, indem wir Herzklappen von Hunden verwenden und die Parameter so verändern, dass sie die Physiologie des Herzens von Hunden nachstellen. Die Herzklappen werden von der Klinik für Kleintiere der Freien Universität Berlin zur Verfügung gestellt. Diese werden von Tieren entnommen, die aufgrund anderer Indikationen eingeschläfert wurden. Als Bakterienstamm wird *Streptococcus canis* (*S. canis*), zu

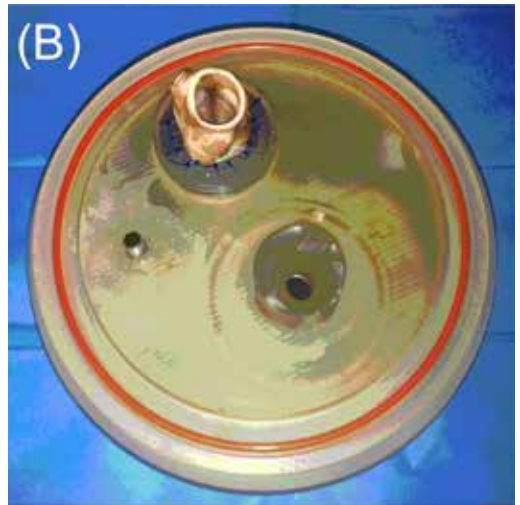


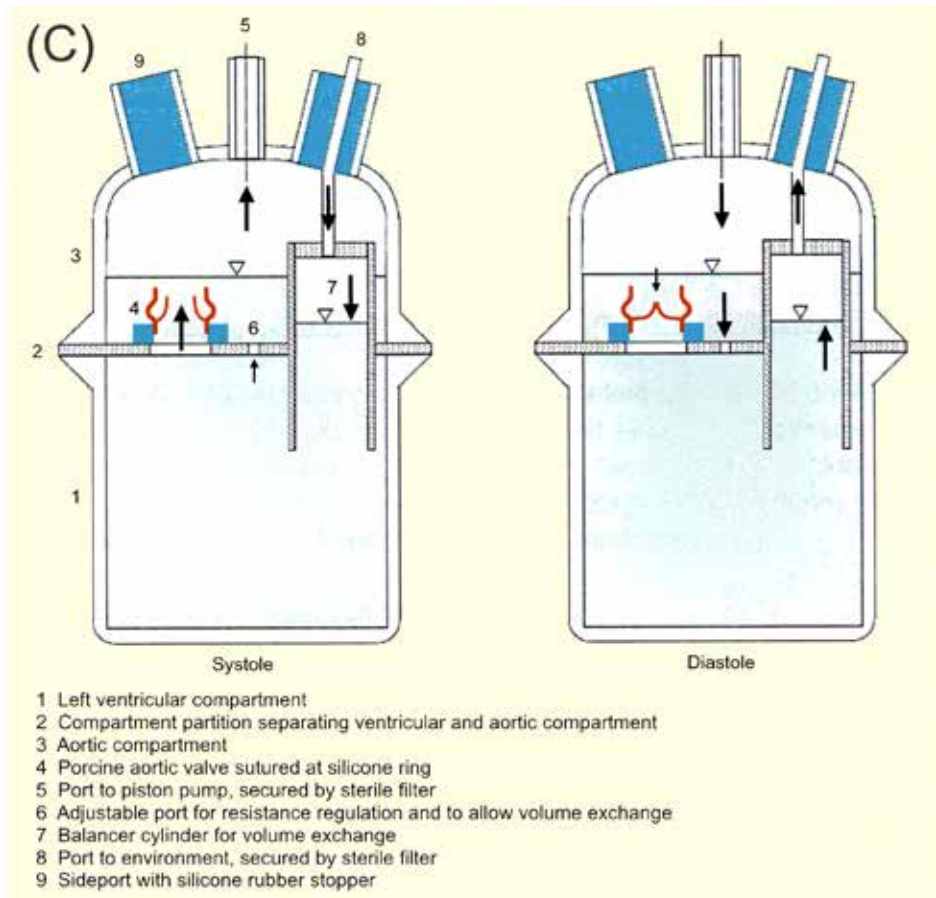
Abbildung 3: Das Endokarditis-Bioreaktormodell als pulsierendes Kreislaufmodell mit physiologischer Temperatur und In-vivo-Flussbedingungen. Die Herzklappen befinden sich zwischen Aorten- und Ventrikelkompartiment. Das Modell ermöglicht das Bakterienwachstum auf den Herzklappen und reproduziert vergleichbare Bedingungen für die Biofilmbildung in vivo.

sehen auf den Bildern in Abbildung 2, verwendet, der bereits als Verursacher von IE beschrieben wurde. Darüber hinaus weist *S. canis* innerhalb eines Biofilms eine höhere Toleranz gegen Antibiotika auf, während planktonische Bakterien dieses Stammes in vitro eine niedrige Resistenz gegen diese Antibiotika zeigen, die durch reguläre Antibiotikaresistenztests ermittelt wurde.

Ziele

Dieses Projekt zielt auf ein besseres Verständnis der Pathogenese der durch *S. canis* verursachten IE bei Hunden ab. Wir glauben, dass dies der erste und entscheidende Schritt für künftige therapeutische Optionen für diese Krankheit mit hoher Sterblichkeitsrate

sein wird. Insbesondere wollen wir die ersten Phasen der bakteriellen Adhäsion an der Herzklappe von Hunden sowie die anschließende Etablierung und Reifung des Biofilms unter möglichst physiologischen Bedingungen untersuchen. Zusätzlich zu den physiologischen Bedingungen, die durch die Anwendung von Scherspannung durch die pulsierende Zirkulation des Wachstumsmediums gegeben sind, stellt der Einsatz von Hundeherzklappen sicher, dass Untersuchungen zur Pathogenese von *S. canis* im natürlichen Wirt stattfinden. In diesem System können verschiedene antimikrobielle oder alternative therapeutische Optionen auf ihre Anti-Biofilm-Wirksamkeit hin untersucht werden.



Wir werden uns in erster Linie auf die Zerstörung bestehender Biofilme auf Herzklappen von Hunden konzentrieren. Wie bereits erwähnt sind Antibiotikatherapien hier allein oft nicht sehr effektiv. Daher werden wir verschiedene Therapieformen einsetzen und diese mit Hilfe der FISH-Technologie auf ihre Biofilmbildung hin bewerten. Insbesondere werden wir uns darauf konzentrieren, verschiedene Antibiotika in unterschiedlichen Dosierungen zu

kombinieren, um die Anti-Biofilm-Aktivität zu erhöhen und der Resistenzbildung gleichzeitig entgegenzuwirken. Wir sind zuversichtlich, aus diesen Studien einen wissenschaftlich fundierten Vorschlag zur Verbesserung der Therapie von *S. canis*-bedingter IE bei Hunden ableiten zu können und einen Einblick in die Biofilmbildung bei IE zu erhalten.

Prof. Dr. Marcus Fulde, Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin

Neues GKF-Projekt

Erbkrankheiten beim Saarlooswolfhund



Bildquelle: www.una-neshoba.de (© Carmen Tischler)

Der Saarlooswolfhund (auch: Saarlooswolfhund) ist eine von der FCI anerkannte Hunderasse. Die Rasse wurde von dem Niederländer Leendert Saarloos (1884-1969) durch Einkreuzung von Wölfen in Deutsche Schäferhunde und vermutlich zu einem geringen Teil auch weitere Rassehunde wie Alaskan Malamutes gegründet. Eines der Zuchtziele dieser faszinierenden Hunde ist die

morphologische Ähnlichkeit mit europäischen Wölfen.

Wie alle Rassehunde wird der Saarlooswolfhund heutzutage in einer geschlossenen Population gezüchtet, wodurch ein gewisses Maß an Inzucht und das damit einhergehende erhöhte Risiko für rezessive Erbkrankheiten unvermeidlich ist.

Stand der Forschung

Seit mehr als 20 Jahren treten beim Saarlooswolfhond seltene Fälle von relativ jung erblindeten Hunde auf. Es besteht der starke Verdacht, dass hier eine oder vielleicht sogar mehrere verschiedene Formen einer erblichen progressiven Retina-Atrophie (PRA) vorliegen. Engagierte Züchter*innen haben frühzeitig begonnen, den Kontakt mit Forschungsinstitutionen zu suchen, um eine molekulargenetische Aufklärung und die Entwicklung eines Gentests zu ermöglichen. So kam es, dass bereits vor vielen Jahren erste Proben für die Forschung von Dr. Gabriele Dekomien und Prof. Dr. Jörg T. Epplen, dem ehemaligen Direktor der Humangenetik an der Ruhr-Universität Bochum, gesammelt wurden. Trotz intensiver Forschung blieb aufgrund den beschränkten Möglichkeiten der damaligen Zeit die Suche nach dem ursächlichen Gendefekt leider erfolglos. In jüngerer Vergangenheit gab es weitere seltene Fälle von Hunden, die ihre Sehfähigkeit schon früh verloren. Weiterhin wurde beobachtet, dass ein Teil der blinden Hunde keinerlei weiteren gesundheitlichen Probleme hatte und ein normales Lebensalter erreichte, während andere Hunde zunächst erblindeten und wenige Monate später aufgrund fortschreitender neurologischer Ausfälle eingeschläfert werden mussten. Diese Beobachtungen legen den Verdacht nahe, dass es beim Saarlooswolfhond zwei oder möglicherwei-

se sogar noch mehr verschiedene Erbkrankheiten gibt.

Ziel der Forschungsarbeiten

In einem neuen Anlauf möchten nun Wissenschaftler der Universität Bern versuchen, die ursächlichen Gendefekte für die vermuteten Erbkrankheiten beim Saarlooswolfhond aufzuklären. Hierfür stehen die von Prof. Epplen und Dr. Dekomien gesammelten Proben zur Verfügung und gleichzeitig werden auch noch neue Proben gesammelt. Die betroffenen Hunde werden nach Möglichkeit von spezialisierten Ophthalmolog*innen und ggf. auch Neurolog*innen untersucht, um die auftretenden Krankheitserscheinungen möglichst genau zu charakterisieren und phänotypisch ähnliche Hunde zu gleichartigen Gruppen zusammenfassen zu können.

Durch Untersuchungen an DNA-Proben der betroffenen Hunde und ihrer nicht-betroffenen Verwandten versucht Dr. med. vet. Matthias Christen im Rahmen seiner zweiten Doktorarbeit herauszufinden, auf welchen Chromosomen die krankheitsverursachenden genetischen Varianten lokalisiert sind. Parallel dazu werden die Genome von erkrankten Hunden sequenziert und mit den Genomen von ca. 1000 gesunden Hunden verglichen. Dieser Vergleich ermöglicht die Identifizierung von Krankheits-assoziierten DNA-Varianten, welche nur bei den erkrankten, nicht aber den

gesunden Kontrollhunden vorkommen. Mithilfe dieser hochkomplexen Experimente hoffen die Forscher in Bern, die wenigen krankheitsverursachenden vor dem Hintergrund vieler Millionen harmloser genetischer Varianten identifizieren zu können. Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung von einem oder mehreren Gentests, mit denen Anlageträger für rezessiv vererbte Krankheiten sicher identifiziert werden können. Solche Gentests erlauben gezielte Zuchtprogramme, mit der diese schweren Erbkrankheiten wirksam

bekämpft und hoffentlich nachhaltig vermieden werden können.

Die geplante Forschung wird durch eine großzügige Spende des Saarlooswolphond-Club Deutschland e.V. finanziell unterstützt.

Dr. Matthias Christen und Prof. Dr. Toso Leeb

Institut für Genetik
Vetsuisse-Fakultät
Universität Bern
Schweiz

Abschlussbericht

Sind extrazelluläre DNA-Netze bei Hunden Auslöser einer Gefäß- und Hirnhautentzündung?

Die steroid-responsive Meningitis-Arteriitis ist eine häufige und sehr schmerzhaftes Erkrankung von Junghunden, die eine Entzündung der Hirnhäute (Meningitis) und assoziierten Gefäße (Arteriitis) im Bereich des Halsrückemarks darstellt. Kennzeichnend für die Erkrankung ist sowohl eine systemische, das heißt den ganzen Körper betreffende, Entzündungsreaktion, als auch eine Kompartimentierung der immunologischen Reaktion insbesondere im Bereich des Halsrückemarks. Dieser Tropismus für die Hirnhäute des zervikalen Rückenmarks ist einzigartig für SRMA.

Betrachtet man nun im Detail die immunologischen Mechanismen, die schlussendlich in einer SRMA resultieren, wird man mit einer Vielzahl von zellulären, als auch gelösten Mediatoren des angeborenen und erworbenen Immunsystems konfrontiert. Eine dominierende Rolle im Entzündungs geschehen wird neutrophilen Granulozyten zugeordnet, die sowohl im Blut als auch Gehirnwasser (Liquor cerebrospinalis) charakteristisch erhöht sind und einen labordiagnostischen Kardinalbefund der Erkrankung darstellen. Es sind mittlerweile vielfältige Rekrutierungsmechanismen der neutrophili-

len Granulozyten in den Liquorraum bekannt. Allerdings bleibt der Auslöser für das Einwandern und die Entzündung der Hirnhäute und assoziierten Gefäße weiterhin unbekannt.

Neutrophile Granulozyten dienen dem Körper insbesondere als unspezifische Akteure in vorderster Front gegen einwandernde Mikroorganismen. Generell unterscheidet man drei verschiedene Mechanismen, die dieser Abwehrzelle zur Verfügung stehen, um auf einen eindringenden Krankheitserreger zu reagieren. Diese Immunzellen können Mikroorganismen direkt intrazellulär aufnehmen und „auffressen“, verschiedene Entzündungsmediatoren und antimikrobielle Enzyme freisetzen oder „neutrophil extracellular traps“ (NETs) – zu Deutsch: neutrophile extrazelluläre Fallen – bilden.

NETs muss man sich als ein dreidimensionales Netzwerk aus DNA-Fasern und daran anhaftenden reaktiven Enzymen und Proteinen vorstellen. Mit diesem „Fischernetz“ können neutrophile Granulozyten verschiedene Erreger mechanisch einfangen, ihre weitere Fortbewegung und Ausbreitung im Körper verhindern, anderen Fresszellen zur Vernichtung präsentieren oder diese direkt durch ihre antimikrobiellen Enzyme abtöten. NETs können entweder als terminaler Schritt des neutrophilen Granulozyten mit anschließendem Zelltod oder in kleinen Bläschen (Vesikeln) freigesetzt werden, sodass die Zelle weiter-

hin intakt und funktionsfähig bleibt. Die Bildung der DNA-Netze hat aber auch eine Schattenseite. Bei einigen autoimmunbedingten Krankheiten, bei denen das Immunsystem körpereigene Strukturen angreift, wurden vermehrt NETs nachgewiesen und einer erheblichen Rolle bei der Krankheitsentstehung zugeordnet. Vermehrte und überschießende Bildung von NETs oder ein gestörter Abbau bzw. Recycling der NET-Komponenten führt zu schädlichen Wechselwirkungen mit körpereigenen Strukturen, insbesondere Gefäßerkrankungen. Bei Hunden konnten NETs bisher bei Infektionen mit Bakterien und Parasiten gefunden werden und bei einer immunvermittelten Form der Blutarmut.

Weil neutrophile Granulozyten das Entzündungsgeschehen der SRMA dominieren und eine Vielzahl von immunologischen Mediatoren bei SRMA vermehrt synthetisiert werden, war die Hypothese der Doktorarbeit, dass NETs bei SRMA vorkommen und eine mögliche Rolle in der Krankheitsentstehung darstellen. Weiterhin stellt SRMA ein repräsentatives Beispiel für eine immunvermittelte Gefäßerkrankung mit nachfolgender Meningitis dar, die als Modellerkrankung für die Kawasaki-Disease bei Kindern dient.

Um den Nachweis einer Beteiligung von NETs bei SRMA zu liefern wurden drei verschiedene Methoden zur Visualisierung in den entzündlich betroffenen Geweben vorgenommen. Im ersten

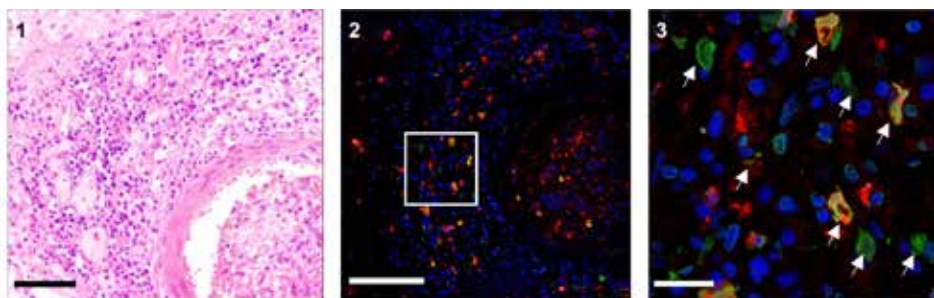


Abbildung 1: NETs in einer Nebennieren-Arterie eines 11 Monate alten Berner Sennenhundes, der auf Grund von chronisch-refraktärer SRMA verstorben ist. Die Abbildung 1.1 zeigt einem Anschnitt einer Nebennierenarterie mit einer chronischen, periarteriellen Entzündung, die charakteristisch für den Krankheitsverlauf des betroffenen Hundes ist, in einer Standard-Färbung für pathohistologische Proben (Haematoxylin-Eosin). Abbildung 1.2 und 1.3 zeigen Folgeschnitte, die mit spezifischen Antikörpern gefärbt wurden. DNA-Histon-Komplexe (grün) repräsentieren das Rückgrat der NETs mit daran annectierten, für neutrophile Granulozyten spezifische Proteine (Myeloperoxidase = rot gefärbt). Die DNA im Kern ist blau gefärbt. NETs stellen sich vorwiegend in den von Entzündungszellen mittelgradig infiltrierten, periarteriellen Bereichen dar (weiße Pfeile).

Teil der Arbeit wurden NETs in Gewebeproben von entzündeten Hirnhäuten oder Gefäßen von zwei Hunden, die auf Grund von gravierenden und chronisch-refraktären Verläufen der SRMA euthanasiert wurden oder gestorben sind, untersucht. Ein Pathologe verifizierte die histopathologische Diagnose der SRMA, die zu den klinischen Verläufen der Erkrankung geführt hat. Immunfluoreszenzfärbungen wurden an den betroffenen Geweben durchgeführt, indem DNA-Histon-Komplexe und Myeloperoxidase mit Antikörpern markiert und mit nachfolgender Immunfluoreszenzmikroskopie dargestellt wurden.

Im ersten Teil der Forschungsarbeit konnten wir erfolgreich NETs in chronisch-refraktär und gravierend verlaufenden SRMA-Fällen nachweisen. Der

„proof of principle“ war somit erwiesen, dass NETs bei Hunden mit SRMA in charakteristischen, histopathologischen Läsionen visualisierbar sind. Der Grundstein für Folgeuntersuchungen war dementsprechend gegeben.

Nachdem der post-mortem-Nachweis von NETs gelungen war, sollten nun NETs in Proben von akut erkrankten Hunden nachgewiesen werden. Zur Diagnosestellung der SRMA wird initial eine Punktion der Liquorräume von akut erkrankten Hunden vorgenommen, indem 1-2 ml Gehirnwasser zur weiteren Analyse in Vollnarkose entnommen werden. Nach Isolation und Fixierung der Entzündungszellen wurde eine Immunfluoreszenzfärbung mit anschließender Immunfluoreszenzmikroskopie vorgenommen. Für die Darstellung von NETs wurden die gleichen

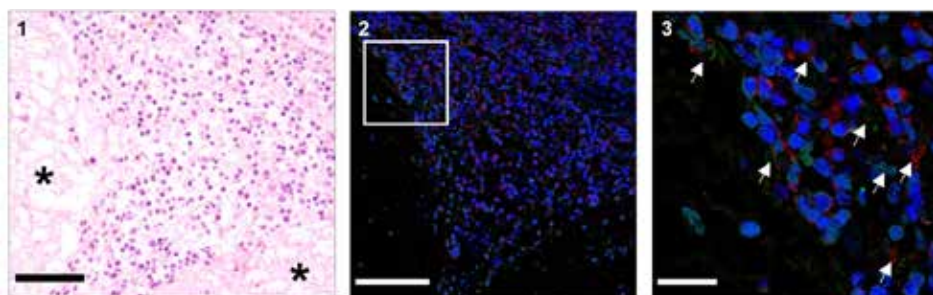


Abbildung 2: NETs in den zervikalen Hirnhäuten eines 7 Monate alten Petit Basset Griffon Vendeén, der auf Grund einer gravierend verlaufenden SRMA euthanasiert wurde. Die Abbildung 1.1 zeigt einem Anschnitt des Rückenmarks (schwarze Sternchen) und den angrenzenden, hochgradig von Entzündungszellen infiltrierten Liquorraum in einer Haematoxylin-Eosin-Färbung. Folgeschritte wurden mit spezifischen Antikörpern gefärbt, die DNA-Histon-Komplexe (grün), also das Rückgrat von NETs und daran annectierte, für neutrophile Granulozyten spezifische Proteine (Myeloperoxidase = rot gefärbt) annectiert sind. Die DNA im Kern ist blau gefärbt. NETs stellen sich im Liquorraum in mittelgradiger Anzahl dar (weiße Pfeile).

Antikörper verwendet, die auch schon bei der Färbung von den Gewebeproben verwendet wurden.

Die Visualisierung von NETs in Liquorproben von akut erkrankten Hunden war ebenfalls erfolgreich. Wir konnten bei 3 von 4 Hunden NETs vereinzelt nachweisen. Die Mehrheit aller neutrophiler Granulozyten wies jedoch keine Bildung von NETs vor, die mit der Auflösung des Immunfluoreszenzmikroskops erfasst werden kann. Um noch mit einer höheren Auflösung die intrazellulären und ultrastrukturellen Prozesse der NET-Bildung zu erfassen, wurde die Transmissionselektronenmikroskopie angewendet. Eine einzelne Probe eines akut an SRMA erkrankten Hundes wurde nach Fixierung in ein Speziallabor nach Schweden gesendet, um NETs mit Hilfe von Immuno-

gold-Färbung und anschließender Transmissionselektronenmikroskop darzustellen. Hierbei wurden ebenfalls NETs-Bestandteile bestehend aus neutrophiler Elastase oder citrulliniertem Histon H3, das spezifisch für NETs-Bildung ist, markiert.

Die Aufnahmen des Transmissionselektronenmikroskops geben weiteren Aufschluss über die NET-Formation bei akut an SRMA erkrankten Hunden und sind ein weiterer Nachweis dafür, dass verschiedene Formen der NET-Formation bei SRMA vorkommen. Mit drei unterschiedlichen Methoden konnten NETs nun von akut und chronisch-refraktär erkrankten Hunden mit SRMA nachgewiesen werden.

Im weiteren Verlauf der Studie sollten NETs-Marker im Blut und Gehirnwasser gemessen werden. Dafür wurde

citrulliniertes Histon H3 gemessen, das ein direktes Produkt aus dem NET-Stoffwechsel ist. Dieses Stoffwechselprodukt, das im Zusammenhang mit der NETs-Bildung entsteht, wurde mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay)-Technik in Serum und Liquorproben gemessen. Proben von Hunden mit akuter SRMA, SRMA unter Therapie und anderen neurologischen Erkrankungen wie bakteriellen Gehirnhautentzündungen, Gehirntumoren mit einer begleitenden Entzündung und gesunder Tiere werden miteinander verglichen, um zu prüfen, ob die NET-Bildung spezifisch für SRMA ist. Ein weiterer indirekter NET-Marker wurde ebenfalls in diesen Proben gemessen. Dieser Marker ist eine Enzymaktivität der sogenannten Deoxyribonuklease oder kurz DNase. Die Aktivität des Enzyms darf nicht gestört oder beeinträchtigt sein, sodass Produkte aus dem NET-Stoffwechsel keinen Schaden an körpereigenen Geweben anstellen und verdaut werden. In den untersuchten Proben ergab sich, dass das Produkt aus dem NET-Stoffwechsel (H3Cit) bei Hunden mit SRMA eine Tendenz aufweist erhöht vorzukommen, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zu einer der anderen Krankheitsgruppen oder der gesunden Kontrollgruppe aufzuweisen. Eine deutliche und auch statistisch signifikante Reduktion der DNase-Aktivität konnte bei akut erkrankten Hunden im Vergleich zu ge-

sunden Hunden festgestellt werden. Diese Beobachtung ist von Bedeutung, da einige Erklärungen über die Krankheitsentstehung der der SRMA daraus gezogen werden können.

Im Prinzip konnten wir mit der vorliegenden Studie mit fünf verschiedenen molekularbiologischen Methoden ein Vorkommen von NETs und einen deregulierten Abbau der NETs bei akut an SRMA erkrankten Hunden nachweisen. Für die Zukunft könnte das bedeuten, einen spezifischen therapeutischen Ansatz zu entwickeln, der die NET-Bildung unterbindet oder den Abbau bei gestörter DNase Funktion fördert. Eine sogenannte spezifische Immuntherapie könnte ergänzend oder als alternative Behandlungsoption zur aktuell verwendeten Glukokortikosteroidtherapie angewendet werden. Weiterhin kann durch eine spezifische Immuntherapie möglicherweise das Auftreten von steroid-assoziierten Nebenwirkungen und das Risiko an einem SRMA-Rezidiv zu erkranken reduziert werden. Ebenfalls kann durch die Pionierarbeit dieser Doktorarbeit und die erfolgreiche Anwendung der vielfältigen Methoden eine Reihe von Folgeuntersuchungen angeschlossen werden, die im Detail weiteren Aspekten der NET-Bildung bei SRMA und anderen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems auf den Grund gehen.

Wohlsein, J. C., Meurer, M., Nebler, J., Wohlsein, P., von Köckritz-Blickwede, M., Baumgärtner, W., & Tipold, A.

(2022). Detection of Extracellular Traps in Canine Steroid-Responsive Meningitis-Arteritis. *Frontiers in veterinary science*, 9, 863579. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.863579>

Dr. Jan Christian Wohlsein
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Hannover, Klinik für Kleintiere, Abteilung Neurologie, jan.christian.wohlsein@tiho-hannover.de

Angst

Man erlebt häufig Hunde, die sehr ängstlich sind. Da Ängste viele verschiedenen Aspekte haben, ist es beinahe unmöglich, diese in ein und demselben Tiermodell zu untersuchen. Nagetiere wie Ratten und Mäuse sind das gängige Tiermodell für solche Untersuchungen. Wegen des größeren Gehirns und Kortex wurden in dieser Studie Hunde ausgewählt, um die mit Angstzuständen verbundenen Netzwerke zu charakterisieren. Die Untersuchungen mit nicht-invasiver funktioneller fMRT wurden von der Ethikkommission der Universität nachweislich geprüft und genehmigt. Es wurden 13 ängstliche Hunden untersucht, die unterschiedliche Angstzustände hatten wie Angst vor Menschen und Hunden oder Lärm und meist schon eine diesbezügliche Behandlung durchlaufen hatten. Als Referenzgruppe dienten Beagle der dortigen Veterinärmedizin. Für beide Gruppen wurde zunächst der Ruhezustand untersucht und die Netzwerkmetriken und Konnektivität der Hirnregionen verglichen. Das fMRT zeigte, dass die funktionellen Verbindungen zwischen der Amygdala und anderen Teilen des Angstkreislaufes, insbesondere dem Hypocampus, bei ängstlichen Hunden stärker als normal waren. Bei Hunden, die Angst und Unruhe gegenüber Fremden sowie Erregbarkeit zeigten, war die Wahrscheinlichkeit höher, dass das Gehirn abnormale Netzwerkmetriken in der Amygdala hatten. Inwieweit diese Ergebnisse auf Menschen mit ähnlichen Ängsten übertragen werden können, ist noch zu überprüfen. Da diese Ergebnisse neuere Einblicke in die topologische Organisation des funktionellen Gehirnnetzwerkes bei Angststörungen zeigen, hat die Studie zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen des Krankheitsverlaufs von Angstzuständen geführt und kann einen Beitrag zu der Entwicklung personalisierter Therapien leisten.

Xu, Yangfeng, et al.: "Network analysis reveals abnormal functional brain circuitry in anxious dogs". *PLOS ONE*, 2023; 18(3): e0282087 DOI: 10.1371/journal.pone.0282087.

Vitamin D bei Hunden – eine überflüssige Studie

Hunde unterscheiden sich von Menschen (und vielen anderen Säugetieren) dadurch, dass ihnen die Fähigkeit fehlt, Cholecalciferol oder Vitamin D₃ in der Haut zu synthetisieren. Hunde benötigen Vitamin D und wie auch Katzen sogar mehr als andere Säugetiere. Seit über 100 Jahren ist bekannt, dass Unterversorgung wie beim Menschen zu Rachitis führt. Die wesentliche Quelle von Vitamin D ist bei Wölfen die Leber der Beutetiere. Aufgenommenes Vitamin D wird im Fettgewebe gespeichert oder gleich über die Leber als 25(OH)Vitamin D oder Calcidiol zur Niere befördert, wo hauptsächlich 1,25-(OH)₂ Vitamin D₃ oder Calcitriol gebildet wird. Vitamin D hat viele Funktionen im Körper und betrifft nicht nur die Gesundheit des Knochens. Da der Stoffwechsel von Vitamin-D komplex ist und wird durch vielfältige Faktoren beeinflusst wird, muss hier auf die Fachliteratur verwiesen werden. Es ist schon lange bekannt, dass beim Menschen Typ-1-Diabetes mellitus häufiger in nördlichen Breiten und im Winter diagnostiziert werden. In dieser Studie sollte untersucht werden, ob für Hunde dasselbe Muster gilt. In den USA wurden 669 Hunde anhand von Rückmeldungen von Besitzern aus dem gesamten Staatsgebiet in die Studie einbezogen. Zeitlich und geografisch wurde folgendes über die erste Diagnosemeldung bekannt:

Winter 33 %, Frühjahr 24 %, Sommer 24 % und Herbst 19 %.

Norden 46 %, Süden 27 %, Mitte 15 % und Westen 12 %.

Es wurde keine rassenspezifische Zuordnung vorgenommen. Beim Menschen wissen wir, dass es ein Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Spiegel und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Diabetes gibt und dass niedrigere Temperaturen zu einem Rückgang der Insulinaktivität führen, weshalb eine Häufung im Winter und Norden auftritt. Wichtig für die Vitamin D-Synthese ist es zu wissen, dass keine Bildung von Vitamin-D, dessen Synthese durch den UV-B-Anteil des Sonnenlichts angeregt in der Haut beginnt, stattfindet, wenn die Sonne tiefer als etwa 45 Grad am Himmel steht. Dies ist morgens und abends der Fall, aber eben auch in Abhängigkeit vom Breitengrad. In Jena bedeutet dies, dass von Anfang September bis Anfang April kein körpereigenes Vitamin D gebildet wird. Da hinlänglich bekannt ist, dass die Vitamin D-Versorgung von Hunden zur Gänze über das Futter abgedeckt wird, macht die vorliegende Studie eigentlich keinen Sinn, was die Autoren einräumen. Ihr Fazit lautet: Außerdem können Hunde im Gegensatz zu Menschen kein Vitamin D in der Haut synthetisieren und sind auf die Nahrungsaufnahme als Hauptquelle für Vitamin D angewiesen. Daher ist die Wirkung der Sonneneinstrahlung auf die Vitamin-D-Synthese wahrscheinlich kein wichtiger Faktor für die Pathophysiologie der Krankheit bei Hunden. Warum dann die Studie?

Iou, Liang N.Y. et al.: «Seasonality and geography of diabetes mellitus in United States of America dogs». PLOS ONE, 2020; 17(8): e0272297 DOI: 10.1371/journal.pone.0272297.

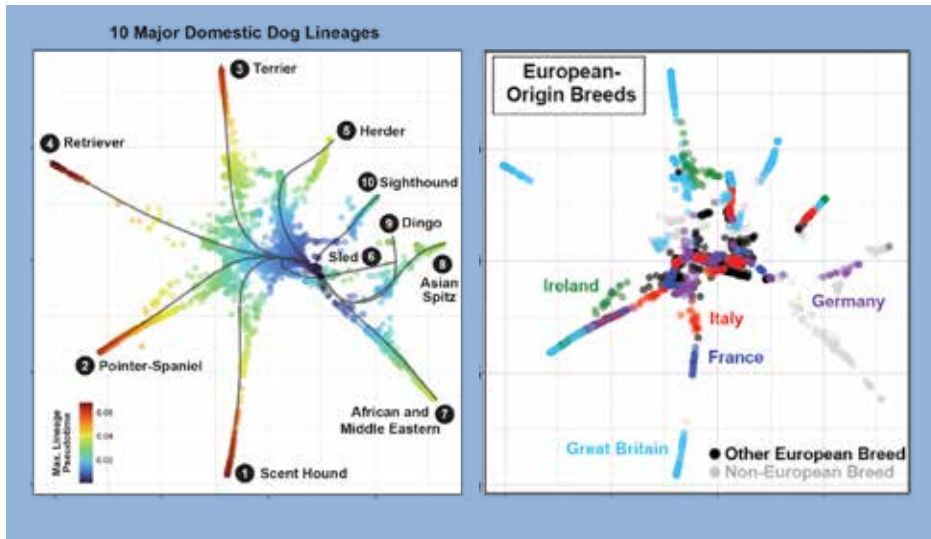
Cockapoo, Labradoodle, Cavapoo, Sprocker oder Goldendoodle?

Forscher des Royal Veterinary College in London und der Universität Nottingham beschäftigten sich in einer Studie mit den Hintergründen der zunehmenden Beliebtheit von sogenannten Designer Dogs oder Hybridhunden, also von Hunden, die durch gezielte Verpaarung zweier reinrassiger Hunde aus unterschiedlichen Rassen entstehen. Hierzu überprüften die Forscher Motivation und Verhalten der Käufer von Designerdogs mithilfe von Fragebögen und verglichen die Angaben mit denjenigen von Käufern von Rassehunden. Es wurden mehr als 6.300 Hundebesitzer in England, Schottland, Wales und Nordirland, die zwischen 2019 und 2020 einen Hundewelpen erworben hatten, befragt. Mehr als ein Viertel der Welpen gehörten sogenannten Designerrassen an, wobei der Cockapoo (Kreuzung aus Pudel und English Cocker Spaniel), der Labradoodle (Kreuzung aus Labrador und Pudel), der Cavapoo (Cavalier King Charles Spaniel und Zwergpudel), der Sprocker (Springer Spaniel und Cocker Spaniel) und der Goldendoodle (Golden Retriever und Pudel) am beliebtesten waren. Signifikante Unterschiede zeigten die Käufer von Designerhunden im Vergleich zu den Käufern von Rassehunden sowohl bei Ihren Entscheidungsgründen als auch bei den Begleitumständen des Hundekaufs. Sie erwarteten beispielsweise, dass Designerhunde besonders gesund wären (62,1 % bei Designerrassen zu 42,3 % bei reinrassigen Hunden), einfach zu trainieren (54,3 % zu 36,4 %) und hypoallergene Eigenschaften hätten (47,1 % zu 7,9 %). Bei Designerhunden schauten sich die Käufer die Elterntiere seltener vor dem Kauf an und legten weniger Wert auf die Durchführung von Gesundheitsuntersuchungen in der Zucht. Hingegen waren Ihnen Kriterien wie die Verfügbarkeit von Welpen zum gewünschten Zeitpunkt wichtiger als den Käufern von Rassehunden. Die Studienergebnisse wurden von den Forschern kritisch gesehen, da diese verantwortungslose Zucht- und Verkaufspraktiken fördern würden. Die besonders hohen Erwartungen an die Designerhunde seien sehr problematisch, da sich diese anhand aktueller Forschungsergebnisse nicht belegen lassen. Insbesondere die Erwartung an hypoallergene Eigenschaften sei problematisch, da Allergien zu den wichtigsten Gründen zählten, warum Hunde in Tierheime gegeben würden. Unrealistische Erwartungen könnten so zur vermehrten Abgabe der neu angeschafften Hunde führen.

Burnett, E. et al: 'How much is that doodle in the window? Exploring motivations and behaviours of UK owners acquiring designer crossbreed dogs (2019-2020)'. Canine Medicine and Genetics, 9, 8 (2022): <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00120-x>.

Verhaltensselektion und Rassezucht

In einer Arbeit für das Verständnis von Hundezucht und -verhalten bedeutenden Studie sind die Autorinnen grundlegenden Fragen nachgegangen. Wer hat sich nicht schon gewundert, dass einerseits der Beginn der Rassehundezucht auf die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts datiert wird, andererseits auf vielen Gemälden und Stichen früherer Zeiten Hunde bereits als Wind-, Jagd- oder Schoßhunde erkennbar sind. Letztes Jahr schrieben Kathleen Morrill und Koautorinnen in einem aufsehenerregenden Artikel mit einem Paukenschlag: „Thus, dog breed is generally a poor predictor of individual behavior and should not be used to inform decisions relating to selection of a pet dog.“ (Daher ist die Hunderasse im Allgemeinen ein schlechter Prädiktor für das individuelle Verhalten und sollte nicht als Entscheidungsgrundlage für die Auswahl eines Hundes dienen.) (Kathleen Morrill et al., Ancestry-inclusive dog genomics challenges popular breed stereotypes. *Science* 376, eabk0639 (2022). DOI:10.1126/science.abk0639). Man konnte also gespannt sein, wie dies Emily Dutrow und die zwei Größen der Hundeforschung James Serpell und Elaine Ostrander sehen. Die noch vor kurzem unvorstellbare Anzahl von 4.000 detaillierten molekulargenetischen Datensätzen von Haushunden, halbwilden und wilden Caniden und Verhaltensdaten von über 46.000 Hunden wurden ausgewertet und in für den Berichtenden nicht nachvollziehbaren Algorithmen und Computerprogrammen wurden die beiden Datensets kombiniert. Durch eine genomweite Assoziationsstudie konnten so die genetischen Entsprechungen bestimmter Verhaltensmuster identifiziert werden. Es wurden zehn Gruppen („10 Major Domestic Dog lineages“) identifiziert, von denen sieben Übereinstimmungen mit den FCI Gruppen 1, 3, 5, 6, 7, 8 und 10 aufweisen, was ja im Umkehrschluss nur zeigt, dass die FCI Gruppen überwiegend funktionale Zusammenstellungen sind. In diesen zehn Gruppen drückt sich die Jahrhunderte, wenn nicht Jahrtausende alte Selektion auf bestimmte Eigenschaften einschließlich des Verhaltens, aber nicht des Aussehens aus. Da für die Funktionalität von Verhalten „Rassenreinheit“ bedeutungslos war und ist, wurden Träger der gewünschten Eigenschaften kreuz und quer verpaart. Deshalb ließen sich heutige Rassen nur schwerlich in hierarchischen Stammbäumen abbilden. Auch hier kommen die Autorinnen zu dem Schluss, dass es kein rassetypisches Verhalten, sondern ein den zehn, obengenannten Gruppen jeweils zugeordnetes gruppentypisches Verhalten gibt. Die den prägenden Verhaltensmerkmalen zugrunde liegenden Gene werden vor allem bei der neuralen Entwicklung exprimiert. Am Beispiel der Hütehunde mit instinktivem Hütetrieb konnten motorische Muster bestimmten Genen zugeordnet werden, die für die spezifische „Gehirnverdrahtung“ verantwortlich waren. Auch eine Häufung von Genen, die an sozialer Kognition und erlernter Angstreaktionen beteiligt sind, wurden gefunden. Bei Schäferhunden scheint z. B. ein Einfluss des EPHA5 Gens auf das gruppentypische Verhalten wahrscheinlich. Veränderungen dieses Gens werden beim Menschen mit dem Auftreten von AHDS in Ver-



bindung gebracht. Die Autorinnen heben die überragende Rolle der nicht-kodierenden regulatorischen Variation bei der Vererbung rassetypischer Merkmale und den Einfluss historischer Selektionszüchtungen auf Verhaltensmerkmale gegenüber morphologischen oder ästhetischen Phänotypen hervor. Die Diversifizierung der Rassen waren hauptsächlich durch Variationen bedingt, die bereits vor der Entstehung der modernen Rassen bestanden und die Rassezucht „kümmerte“ sich nur um unbedeutende meist äußere Merkmale. Der Kaffee war fertig, die Milch auch und es dreht sich um die Schaumflocken. Insgesamt wurden 16.250 einzelne Sequenzvarianten identifiziert, die mit bestimmten Verhaltensmerkmalen assoziiert waren, wovon nur 76 (<1%) mit qualitativen Veränderungen der kodierten Proteine einhergingen und die weit überwiegende Mehrzahl nicht-kodierende regulatorische Varianten repräsentierten. Die Rassezucht erlebte im viktorianischen England ihre Blüte. Die Spitzen der Linien Hütehunde, Terrier, Retriever, Pointer-Spaniel und Spürhunde, also deren Differenzierung in Rassen fand damals in Großbritannien statt ebenso wie 1859 die erste Rassehundeausstellung von ausschließlich Pointern und Settern in Newcastle-upon-Tyne im Rahmen einer Viehzuchtschau.

Dutrow, Emily V., et al. „Domestic dog lineages reveal genetic drivers of behavioral diversification“. Cell, 2022; 185 (25): 4737 DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.003.

Kinder und Hunde

Im täglichen Leben interpretieren wir ständig Signale von anderen Menschen. Dies ist ein Teil des „Urinstinkts“ und eine Überlebensstrategie. Da die Interaktion zwischen Menschen, hier Kindern, und Hunden keine Seltenheit ist und eine Fehlbeurteilung schwerwiegende Folgen haben kann, wurde folgende Studie durchgeführt. Um festzustellen, wie gut Kinder soziale Situationen mit Tieren einschätzen können, wurden in Videoclips jeweils eine nonverbale Interaktion zwischen einem Paar Kinder, einem Paar Hunde und einem Paar Makaken aufgenommen. Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei eine Gruppe die Interaktionen spontan als spielerisch, neutral oder aggressiv einordnen sollten, während die andere Gruppe das Ergebnis der Interaktion schon im Voraus festlegen sollte. Die Teilnehmer sagten in 50–80 % der Interaktionen die genauen Ergebnisse im Voraus, wobei die Genauigkeit der Einordnung und Vorhersagen von der Art als auch von dem sozialen Kontext der Interaktion abhing. Erstaunlicherweise fand man keinen Unterschied beim Einschätzen der Interaktionen zwischen den Kindern untereinander wie gegenüber den Tieren. Die Einschätzungen waren aber besonders schlecht bei den aggressiven Interaktionen von Hunden untereinander und von Kindern untereinander. Die Untersuchungen zeigen, dass die Einschätzung von Aggressionen von Hunden und Kindern gegenüber Kindern von letzteren weit schwieriger ist, als zunächst angenommen. Die Ursache könnte daran liegen, dass im ersten Fall der Hund „der beste Freund des Menschen ist“ und im zweiten Fall, dass Kinder andere Kinder als Freunde betrachten und keine Bösartigkeiten erwarten.

Epperlein, Theresa, et al.: „Context and prediction matter for the interpretation of social interactions across species“. PLOS ONE, 2022; 17 (12): e0277783 DOI: 10.1371/journal.pone.0277783.

Über den weltweiten Umgang mit Hunden

Bei der Erforschung der einzigartigen kognitiven Fähigkeiten von Hunden erlebt man häufig Überraschungen. Die Hundekognitionsforschung leidet wie viele hybride Forschungszweige insbesondere in der Psychologie darunter, dass sie nicht immer streng naturwissenschaftlich durchgeführt werden, sondern unter bestimmten Voraussetzungen. Die meiste Forschung über Hunde wurde bislang innerhalb der sog. „WEIRD-Welt“ durchgeführt, wobei der Begriff „WEIRD“ für „Western, Educated, Industriel, Rich, Democratic“ steht. Da nach Angaben der Autorinnen die meisten Hunden aber außerhalb dieser Welt leben, wurden in der vorliegenden Studie Daten über die Funktionen und den Umgang mit Hunden in 124 weltweit verteilten Gesellschaften ausgewertet.

Zunächst wurde festgestellt, dass in allen Gesellschaften die Funktionen von Hunden ein guter Indikator dafür ist, wie sie behandelt werden. Die Analyse ergab, je mehr Funktionen Hunde haben, umso enger sind die Beziehungen von Mensch und Hund. Dabei wurden folgende fünf Hauptfunktionen unterschieden: Jagd, Verteidigung, Herdenbewachung, Hüten von Herden und als Transporttiere. Die Daten über den Umgang von Hunden wurde in drei Gruppen unterteilt und kodiert: (a) positive Pflege (Hunde dürfen ins Haus, werden medizinisch versorgt und Welpen werden im Hause großgezogen), (b) negative Pflege (Hunde werden nicht gefüttert und regelmäßig gekeult) oder (c) persönlichkeitsstiftend (Hunde bekommen Namen und gelten als Familienmitglieder, werden beim Tod betrauert), wobei (a) und (c) sich offensichtlich zum Teil überschneiden. Es ergab sich, dass nicht alle Aufgaben eines Hundes gleichermaßen Einfluss auf die Behandlung haben, z. B. Hüten ergibt positive Vorsorge, Jagd ergibt Persönlichkeit. 32 der 77 Gesellschaften zeigten sowohl positiver Pflege wie negativer Behandlung (z. B. Welpen großgezogen vs. Leistungsminderung keulen!) was auf ein komplexes Gleichgewicht zwischen Pflege und Kostenminimierung hindeutet. Anm.: Es fehlen viele aber wichtigen Daten: Es fehlt ein Hinweis auf Lebensumstände, ob meteorologische Daten wie Temperatur eine Rolle spielen, Basenji in Kongo oder Schlittenhund auf Grönland! Welche Rassen wurden berücksichtigt. Rassen im nördlichen Eurasien wurden nicht berücksichtigt. WEIRD ist ein nicht - wissenschaftlicher Begriff und kann alles oder nichts bedeuten.

Chira, Angela M., et al.: "Function predicts how people treat their dogs in a global sample". Scientific Reports, 2023; 13 (1) DOI: 10.1038/s41598-023-31938-5.

Erbrechen als natürliche Abwehrreaktion

Es ist bekannt, dass der Körper beim Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln eine natürliche Abwehrreaktion zeigt, um die bakteriellen Toxine zu entfernen, das Erbrechen. (Bei Studenten können diese „Abwehrreaktionen“ häufig eine andere Ursache haben!). Das Gehirn löst, nachdem es das Vorhandensein von Lebensmittelbakterien festgestellt hat, biologische Reaktionen wie Erbrechen oder Übelkeit aus. Bisher war der Weg wie die Signale vom Darm zum Gehirn übertragen werden unbekannt. Da Mäuse nicht erbrechen können, sondern nur Würgen, bedeutet dies, dass spezifische Signale vorhanden sein müssen. Bei der Verabreichung von Staphylokokken-Enterotoxin A (SEA), die auch beim Menschen zu Lebensmittelvergiftungen führen können, merkte man, dass sich bei den Hunden gleichzeitig das Zwerchfell und die Bauchmuskeln zusammenzogen. Im Normalfall geschieht dies abwechselnd. Bei Anwesenheit von Toxinen im Darm wird der

Neurotransmitter Serotonin durch die enterochromaffine Zellen in der Darmwand aktiviert wird. Diese können Aromastoffe in der Nahrung detektieren und eben Serotonin freisetzen, das wiederum an die Rezeptoren von vagalen sensorischen Neuronen bindet und Signale über den Vagusnerv zu speziellen Neuronen im dorsalen Vaguskomplex (Tac1 + DVC-Neuronen) und zum Hirnstamm sendet. Ob Chemotherapeutika, die bei den Empfängern Abwehrreaktionen wie Übelkeit und Erbrechen induzieren den gleichen Weg nehmen, wurde untersucht. Injektionen mit Doxorubicin ergab ein deutliches Würgeverhalten. Das Würgeverhalten wurde aber deutlich reduziert, wenn Tac1+DVC-Neuronen oder die Serotoninsynthese der enterochromaffinen Zellen inaktiviert wurden.

Xie, Zhiyong et al.: "The gut-to-brain axis for toxin induced defensive responses". Cell, 2022; DOI: 10.1016/j.cell.2022.10.001.

Krebstherapie

Modifizierte mesenchymale Stammzellen (MSC), die in der Lage sind Krebstumore aufzuspüren, wurden hergestellt. Diese modifizierte Zellen tragen einen starken „Kill-Switch“, der eine hohe lokalisierte Konzentration eines krebstötenden Medikaments in der Umgebung des Tumors erzeugt und anschließend eine Immunität gegen Krebs induziert. Die Entwicklung dieser Therapie für Hunde führte zu einem besseren Verständnis und Behandlung bei Menschen mit Tumorerkrankungen. Diese Therapie wurde an 65 Hunde mit perianalem Adenom, Sarkom und Lungenmetastasierung verwendet. Die präzise MSCs wurden zunächst direkt an den Tumoren oder über den Blutkreislauf injiziert und nachher einige Tage als Pillen eingenommen. Nach einer Woche wurde der ganze Vorgang nochmals wiederholt. Dies wiederholte sich über einen Zeitraum bis zu 8 Wochen. Von den 65 Hunden zeigten 56 ein positives Resultat, 14 wurden vollständig geheilt, während die Übrigen eine verlängerte Lebenszeit von bis zu 32 Monate bekamen. Inwieweit das MSC-Verfahren bei Menschen anwendbar ist, müssen weitere Forschungen ergeben.

Ho, Yoon Khei, et al.: "Cryopreservation does not change the performance and characteristics of allogenic mesenchymal stem cells highly over-expressing a cytoplasmic therapeutic transgene for cancer treatment". Stem Cell Research & Therapy, 2022; 13 (1) DOI: 10.1186/s13287-022-03198-z.

Aua

In einer früheren Studie wurde gezeigt, dass 98% der Tierärzte übereinstimmend die Ansicht vertreten, dass die Schmerzempfindlichkeit rassespezifisch sei, ohne dass es hierfür bisher wissenschaftliche Evidenz gibt. Um die Ansicht der Tierärzte zu testen, wurden 149 erwachsene, gesunde Hunde aus 10 Hunderassen getestet, deren Schmerzempfindlichkeit von Tierärzten subjektiv als hoch (Chihuahua, Deutscher Schäferhund, Malteser, Sibirischer Husky), durchschnittlich (Border Collie, Boston Terrier, Jack Russell Terrier) oder gering (Golden Retriever, Pitbull, Labrador Retriever) eingestuft wurde. Es wurden dieselben Methoden der quantitativen sensorischen Prüfung (QST) wie in der klinischen Humanmedizin verwendet. Um die Sensibilität festzustellen, wurden mechanische Reize (man denke an die beiden Enden eines Kugelschreibers – spitz und stumpf) und für die Temperaturempfindlichkeit eine warme Wärmesonde gegen die Oberseite der Hinterpfote gedrückt und bei einer Reaktion sofort beendet. Der Vergleich zeigte, dass es tatsächlich eine unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit bei den untersuchten Rassen gibt, wobei diese aber nicht unbedingt mit der Einschätzung der Tierärzte übereinstimmt. Einige der größeren Rassen, die von den Tierärzten als empfindlich eingestuft wurden, wiesen sogar eine durchschnittliche bis hohe Schmerztoleranz auf. Die Bewertung der Schmerzempfindlichkeit durch die Tierärzte stand in einem positiven Zusammenhang mit der Bewertung der Annäherung des Hundes bei einem Verhaltenstest, was darauf schließen lässt, dass die Art und Weise, wie Hunde Fremde begrüßen, ein Faktor sein könnte, der die Bewertung der Schmerzempfindlichkeit durch die Tierärzte bei den verschiedenen Hunderassen beeinflusst. Es stellt sich also die Frage, ob Tierärzte tatsächlich die Schmerztoleranz eines Hundes wahrnehmen oder deren emotionale Reaktivität und das Verhalten dafürhalten.

Caddiell, Rachel M. P. et al.: "Pain sensitivity differs between dog breeds but not in the way veterinarians believe". *Frontier in Pain Research*, 2023; 4 DOI: 10.3389/fpain.2023.1165340.

Mitglieder der GKF-Gremien

Vorstand

Vorsitzender
Prof. Dr. Dr. h. c.
Martin S. Fischer
Schaefferstr 9
07743 Jena

1. stellv. Vorsitzender
Dr. Bernd Tellhelm
Frankfurter Straße 108
35392 Gießen

2. stellv. Vorsitzender
Prof. Dr. Peter Friedrich
Altrheinstr. 99
67575 Eich am Rhein

Volksbank Köln Bonn eG

BIC: GENODE33BRS

IBAN: DE77380601861001010014

Forschungsausschuss

Prof. Prof. h.c. mult. Dr.
Dr. Bertram Brenig
Tierärztliches Institut
Burckhardtweg 2
37077 Göttingen

Prof. Dr. Dr. h. c.
Martin S. Fischer
Schaefferstr 9
07743 Jena

Prof. Dr. Peter Friedrich
Altrheinstr. 99
67575 Eich am Rhein

Prof. Dr. Andreas Moritz
Frankfurter Str. 126
35392 Gießen

Dr. Bernd Tellhelm
Frankfurter Straße 108
35392 Gießen

Prof. Dr. Jürgen Zentek
Institut für Tierernährung
Königin-Luise-Str. 49
14195 Berlin

Kuratorium

Vorsitzender
Dr. Klaus-Peter Vick
Gartenstr. 12
26122 Oldenburg

stellv. Vorsitzender
Udo Kopernik
Büllesfeld 2a
53773 Hennef (Sieg)

Dr. Jan Bach
VDH
Westfalendamm 174
44141 Dortmund

Jörg Bartscherer
VDH
Westfalendamm 174
44141 Dortmund

Prof. Dr. Dr. h. c. mult.
Hartwig Bostedt
Moosweg 7
35398 Gießen

Prof. Dr. Barbara Kohn
Oertzenweg 19 b
14163 Berlin

Prof. Dr. Ingo Nolte
Rhododendron Weg 7
30559 Hannover



Ich will auch in die GKF

Werden Sie Mitglied
Gesellschaft zur Förderungkynologischer Forschung:
www.gkf-bonn.de/index.php/aufnahmeantrag.html



**Gesellschaft zur Förderung Kyno-
logischer Forschung e.V.**

**info@gkf-bonn.de
www.gkf-bonn.de**



