

## **"Ganz leicht" hat meistens einen Haken. Warum „zwei Zentimeter längere Beine“ keine Lösung sind**

Die Debatte um den Referentenentwurf zum Tierschutzgesetz hat eine unerfreuliche Wendung genommen und plötzlich ist der Teckel Posterboy und Mittelpunkt der Qualzuchtdebatte.

Univ-Prof. Dr. Achim Gruber ist medienpräsenster Leiter des Tierpathologieinstituts an der Freien Universität Berlin, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von Quen und Autor von Sachbüchern zum Thema Qualzucht. Wenn Herr Prof. Gruber nun in einer RTL-Talkshow auftritt, werden nur die wenigsten Zuschauer seine Aussagen hinterfragen wollen oder können. Tatsächlich hat Herr Prof. Gruber viel Richtiges gesagt, leider aber auch Unbewiesenes und nur "halb korrektes" als Fakten dargestellt.

Warum es keine Lösung ist, einfach nur zwei bis drei Zentimeter längere Beine zu züchten und warum dies das Wohl, die Gesundheit und sogar den Fortbestand unserer geliebten Teckel gefährden könnte, möchte ich nachfolgend darlegen.

Vorab jedoch ein paar Grundlagen. Die wichtigsten Begriffe und Abkürzungen:

**Chondrodysplasie:** Eine autosomal dominant vererbte, deutliche Verkürzung der Beine, die zu dem typischen Erscheinungsbild kurzläufiger Hunderassen, wie dem Teckel, Skye Terrier oder Welsh Corgi führt. Chondrodysplasie wird durch eine FGF4-Retrogen-Insertion auf dem **Chromosom 18** vererbt. Hunde mit Chondrodysplasie (CDPA) haben zwar kurze Beine, jedoch kein erhöhtes Risiko für Bandscheibenerkrankungen, dieses Risiko wird durch ein weiteres Gen vererbt.

**Chondrodystrophie:** Hunde mit Chondrodystrophie (CDDY) haben ebenfalls verkürzte Beine und sind darüber hinaus von einer frühzeitigen Degeneration der Bandscheiben betroffen, wodurch ein erhöhtes Risiko für Bandscheibenerkrankungen besteht. CDDY wird durch einen Gendefekt, eine FGF4-Retrogen-Insertion auf dem **Chromosom 12** vererbt. Der Effekt auf Bandscheibendegeneration ist dominant (das heißt, Hunde mit nur einer CDDY-Kopie haben das selbe Risiko für Bandscheibenerkrankungen wie homozygote Hunde), im Hinblick auf die Beinlänge jedoch Co-Dominant, das bedeutet, je mehr Retrogen-Kopien vorliegen, desto kürzer die Beine. Der Einfluss auf die Beinlänge ist weniger ausgeprägt als der durch die Insertion auf Chromosom 18. Beagle sind beispielsweise eine chondrodystrophe Rasse mit nur unwesentlich verkürzter Beinlänge, jedoch ebenfalls von einer verfrühten Degeneration der Bandscheiben mit erhöhtem Risiko für Bandscheibenerkrankungen betroffen.

Hunde mit extrem verkürzten Beinen wie Teckel oder Corgi haben Retrogen-Kopien sowohl auf dem Chromosom 12 und 18 vorliegen.

**FGF4-Retrogen-Insertion:** FGF4 ist Teil einer Familie verschiedener Wachstumsfaktoren (Fibroblasten-Wachstumsfaktor). Wachstumsfaktoren sind an der Embryonalentwicklung, Wachstum, Differenzierung und Reparatur von Körpergewebe, wie Organe und Knochen. Das FGF4-Gen produziert (exprimiert) diesen Fibroblasten-Wachstumsfaktor – ein Protein, das an spezielle Rezeptoren andockt und das Wachstum steuert. Die Retrogen-Insertion ist eine Mutation, bei der zusätzliche Kopien dieses Gens im Erbgut eingebaut werden. Das Problem für die betroffenen Hunde besteht darin, dass diese zusätzlichen Gene auch vermehrt Wachstumsfaktoren exprimieren und beispielsweise zur frühzeitigen Beendigung des Längenwachstums einzelner Knochen und damit zur Kurzläufigkeit führen kann.

**IVDD:** (oder auch IDD) steht für "intervertebral disc disease", zu deutsch Bandscheibenerkrankungen.

In der Tiermedizin unterscheidet man zwischen Bandscheibenerkrankungen vom Hansen Typ 1 und Hansen Typ 2.

Der Hansen Typ 2 "fibroide Degeneration", betrifft vorwiegend ältere Hunde größerer Rassen. Es kommt zu einer Vorwölbung der Bandscheibe bei intaktem Faserring (Anulus fibrosus).

Bandscheibenerkrankungen vom Hansen Typ 1 betreffen überwiegend, aber nicht ausschließlich (Dickinson PJ, Bannasch DL, 2020) chondrodystrophe Rassen. Die Bandscheiben verkalken als Folge eines früh einsetzenden degenerativen Prozesses (chondroide Degeneration) des Nucleus Pulposus (IDC =intervertebral disc calcification), der schon beim wenige Wochen alten Welpen nachzuweisen ist (Batcher, 2019).

Durch den Verlust von Wasserbindevermögen verliert die Bandscheibe an Elastizität. Im weiteren Verlauf kann es dazu kommen, dass der Faserring reißt, Nucleusmaterial in den Wirbelkanal austritt und das Rückenmark komprimiert.

Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Anzahl der röntgenologisch darstellbaren Verkalkungen beim jungen Hund und der Wahrscheinlichkeit, dass dieser Hund im späteren Lebensalter klinische Symptome einer Bandscheibenerkrankung entwickelt: das Risiko, im späteren Leben Bandscheibenerkrankung zu entwickeln ist für 2 bis 4-jährige Teckel mit mehr als 5 röntgenologisch darstellbaren Verkalkungen rund 15-fach erhöht im Vergleich zu Teckeln, bei denen in diesem Alter keine oder nur 1 bis 2 Verkalkungen röntgenologisch nachweisen ließen (Lappalainen, 2014).

Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Anzahl der im jungen Alter darstellbaren Verkalkungen einer hohen Erblichkeit (0,54) unterliegt (Lappalainen et al, 2015).

Diese Erkenntnisse waren die Grundlage für die Entwicklung eines Zuchtprogramms mit dem Ziel, durch züchterische Selektion die Zahl der Verkalkungen zu verringern und infolge dessen auch das Risiko für IVDD zu senken. Im Dänischen Teckelklub wurde dieses auf einem Röntgenscreening der Wirbelsäule basierende Zuchtprogramm bereits

im Jahr 2003 eingeführt, ab 2009 verpflichtend. In Finnland gab es ein freiwilliges Röntgenprogramm, das vor kurzer Zeit ebenfalls zur Pflicht für Züchter wurde. Im Alter zwischen 2 und 4 Jahren werden die Teckel geröntgt und die Zahl der röntgenologisch darstellbaren Verkalkungen wird durch spezialisierte Gutachter bestimmt. Es ist wichtig, dass alle Teckel in diesem Alter geröntgt werden, es dient der Vergleichbarkeit, zudem sind zu diesem Zeitpunkt die meisten Verkalkungen röntgenologisch darstellbar. Im höheren Lebensalter der Teckel kann das kalzifizierte Material verschwinden, vermutlich durch phagozytische Aktivität. (Jensen, 2001) Teckel mit mehr als 5 Verkalkungen werden in Dänemark von der Zucht ausgeschlossen, Teckel mit mittelschwerem Röntgenbefund dürfen nur mit freien Teckeln oder solchen mit nur 1 Verkalkung verpaart werden. In die zusätzliche Zuchtwertschätzung (estimated breeding values, EBV) fließen die Ergebnisse der Hunde selbst, sowie die der Nachkommen und Verwandten ein. Obwohl die phänotypischen Erfolge dieser Röntgen-Zuchtprogramme (gemessen an der Abnahme der durchschnittlichen Anzahl röntgenologisch darstellbarer Verkalkungen) begrenzt war, konnte beispielsweise im Finnischen Teckelklub eine signifikante Zunahme des durchschnittlichen EBV erreicht werden (Lappalainen, 2015). Bruun *et.al.* zeigten 2020 in Dänemark, dass Hunde mit einem EBV von  $< 100$  ein 15-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko aufwiesen als Hunde mit einem EBV  $> 100$ .

Eine FGF4 Retrogen-Insertion auf dem Chromosom 18 (18-FGF4RG) konnte als Ursache für die Chondrodysplasie (CDPA) beim Hund entschlüsselt werden. (Parker, 2009). Chondrodysplasie ist verantwortlich für den kurzbeinigen Phänotyp verschiedener Rassen, jedoch ohne die Veranlagung zu vorzeitiger Bandscheibendegeneration mit Disposition zu Bandscheibenerkrankungen.

Brown *et al.* konnten 2017 die FGF4-Retrogen-Insertion auf dem Chromosom 12 identifizieren (12-FGF4RG), die nicht nur für eine additive Verkürzung der Beinlänge, sondern auch für den chondrodystrophen Genotyp (CDPA) mit frühzeitiger, chondroider Bandscheibendegeneration verantwortlich ist.

Bei kurzbeinigen Rassen können beide FGF4-Retrogen-Insertionen getrennt voneinander oder gemeinsam vorliegen, heterozygot oder homozygot.

Beim Teckel ist 18-FGF4RG in der Population fixiert, nahezu alle Teckel sind homozygot für diese Insertion.

In einer kalifornischen Studie bestimmten Peter Dickinson *et.al.* 2020 den Genotyp von über 3.000 Hunden aus 75 Rassen. Es zeigte sich, dass das 12 FGF4-Retrogen bei 40 Rassen, das 18 FGF4-Retrogen bei 32 Rassen und beide Retrogene bei 23 Rassen vorhanden waren. Bei den Teckeln wurde eine Allelfrequenz von 0,97 für 12-FGF4RG und 0,98 für 18-FGF4RG bestimmt.

Die beiden Retrogene unterscheiden sich deutlich in ihren Auswirkungen: Wie schon erwähnt ist CDDY (12-FGF4-Retrogen) allein für die frühzeitige Bandscheibendegeneration der chondrodystrophen Rassen verantwortlich.

Während chondrodystrophe Hunderassen mit 12-FGF4RG allein, wie die Französische Bulldogge und der Beagle, ein hohes Risiko für IVDD aufweisen, ist dieses Risiko bei chondrodysplastischen Rassen mit 18-FGF4RG allein (wie der Scottish Terrier und der West Highland White Terrier) nicht erhöht.

CDPA vermittelt eine Reduzierung der Beinlänge um rund 28%, während CDDY die Beinlänge nur um rund 10% verringert. Erstaunlicherweise waren die Hunde, die heterozygot für CDPA waren kürzer im Rücken, während die Hunde, die homozygot für CDPA waren, länger im Rücken.

CDDY verbreitert den Schädel. Ebenso wurde ein Einfluss auf die Länge des Rückens beschrieben, wie sie auch bei CDPA beobachtet wurde.

Kalzifizierte Bandscheiben wurden signifikant häufiger bei Hunden mit zwei, als mit einer Kopie von CDDY beobachtet, während sich kein Unterschied zeigte beim Erkrankungsalter (Zeitpunkt dekompressiver OP).

Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede beim Erkrankungsalter der verschiedenen Rassen, die gleichermaßen homozygot für CDDY sind. Obwohl Hunde mit 12 FGF4-Retrogen insgesamt deutlich jünger waren zum Zeitpunkt der OP, zeigten sich innerhalb dieser Gruppe signifikante Unterschiede, die auf zusätzliche Faktoren hinweisen, die das Krankheitsgeschehen beeinflussen. Während Dachshunde zum Zeitpunkt einer OP durchschnittlich 6,5 Jahre alt waren, waren französische Bulldoggen beispielsweise 3,7 Jahre alt und Mischlinge 5,5 Jahre alt.

Möglicherweise ist dies bei Rassen mit hoher Allelfrequenz für CDDY wie Teckel oder Beagle das Ergebnis züchterischer Selektion, bei der Hunde, die bereits früh an IVDD erkrankten, von der Zucht ausgeschlossen wurden.

Gleichermaßen fand man Hunde ohne CDDY, die an IVDD erkrankt waren und operiert wurden. (Bannasch, 2022).

Im Jahr 2014 schickten dänische Wissenschaftler einen Fragebogen an die Besitzer von 267 Rauhaar-, 254 Langhaar- und 236 Kurzhaar-Dackeln, die nach dem Zufallsprinzip unter den in den Jahren 2002-2004 geborenen und im dänischen Kennel Club registrierten Dackeln ausgewählt worden waren. Alle Hunde waren  $\geq 9$  Jahre alt oder bereits tot. Die Besitzer wurden zu den klinischen Anzeichen von IVDD befragt (Anzeichen von Rückenschmerzen, Widerwillen beim Laufen oder Springen usw.), ob der Hund von einem Tierarzt mit IVDD diagnostiziert worden war und - falls relevant - zur Todesursache. Anhand der Antworten wurden die Hunde in drei sich nicht überschneidende Kategorien eingeteilt: "ohne klinische Anzeichen", "mit IVDH diagnostiziert" und "klinische IVDH-Anzeichen" (keine Diagnose).

Die Inzidenz der IVDD wurde auf 16,0 % (Rauhaar), 17,43 % (Langhaar) und 21,57 % (Kurzhaar) geschätzt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

In einer Follow-up Studie aus Dänemark wurde das selbe Formular an die Besitzer von 151 älteren Dachshunde (Mindestalter 9 Jahre), die im Alter von 24-48 Monaten am Röntgenscreening-Programm teilgenommen hatten. Der Zuchtwert wurde geschätzt (EBV) und der CDDY-Genotyp bestimmt. Es sollte untersucht werden, in welcher Korrelation der CDDY-Genotyp, die Anzahl der Verkalkungen, EBV und das Erkrankungsrisiko zueinander stehen.

Die Hunde wurden je nach Anzahl der Verkalkungen ( $\geq 5$  Verkalkungen oder IVDH und  $< 5$  Verkalkungen) in zwei Gruppen eingeteilt. Der Zusammenhang zwischen dem CDDY-Genotyp und der Anzahl der Verkalkungen wurde für jede Haarvariante separat analysiert.

Das Risiko, IVDD zu entwickeln, unterschied sich bei den beiden Verkalkungsgruppen signifikant, ebenso zeigte sich, dass die Teckel mit einem EBV  $> 100$  ein signifikant geringeres Risiko, an IVDD zu erkranken aufwiesen, als die Teckel mit einem EBV  $< 100$ . EBV  $< 100$  war mit einem 15-fach erhöhtem Erkrankungsrisiko verbunden.

Die Folgestudie bestätigt frühere Studien, die zeigen, dass Bandscheibenverkalkung und IVDD in hohem Maße miteinander verbunden sind. Dackel mit  $\geq 5$  Verkalkungen haben ein 14-fach höheres Risiko, eine IVDH zu entwickeln als Dackel mit  $< 5$  Verkalkungen.

Die Spezifität der röntgenologischen Rückenuntersuchung ist hoch (0,91). Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass Gesunde, die nicht an der geprüften Erkrankung leiden, im Test auch tatsächlich als gesund erkannt werden. Das bedeutet, dass nur 9 % der Hunde, die vermutlich gesund bleiben, die von der Zucht ausgeschlossen werden.

Bei den Kurzhaarteckeln und Langhaarteckeln war CDDY fixiert, bzw. nahezu fixiert, so dass keinerlei Assoziation zwischen Kalzifizierungsstatus und CDDY-Genotyp bestand. Lediglich beim Rauhaarteckel wurde eine signifikante Assoziation zwischen CDDY-Genotyp und Zahl der Verkalkungen gefunden - jedoch wurde nur eine Test-Spezifität von 0,14 ermittelt: Das bedeutet, dass bei Anwendung eines DNA-Screenings gleichfalls 86% der Teckel mit niedrigem Risiko von der Zucht ausgeschlossen würden und nur 8 % der Hunde mit niedrigem Risiko in der Zucht verbleiben würden!

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die FGF4-Retrogeninsertion auf Chromosom 12 allein kein gültiger Risikoindikator für die Dackelpopulationen ist. Sich auf den DNA-Test zu verlassen, wird einen irreversiblen Effekt auf die Dackelrasse haben und fast alle Hunde von der Zucht ausschließen. (Bruun, 2020)

Herr Prof. Gruber, wir wünschen uns das gleiche: Gesunde Hunde! Jedoch, was "ganz leicht" zu sein scheint, hat oftmals einen gewaltigen Haken. Der Schaden oder das Problem wäre nicht der erhöhte Bodenabstand, sondern die genetische Verarmung durch die Schaffung eines genetischen Flaschenhals - und sehr wahrscheinlich verlieren wir auch (bisher noch unbekannt) wertvolle protektive Gene, die einen positiven Einfluss auf die Rückengesundheit ausüben.

Daran, dass es solche Gene und Faktoren geben muss, sollte kein Zweifel bestehen, denn anders lässt es sich nicht erklären, warum die meisten Teckel gesund bis ins hohe Alter bleiben. Diese Gene und Faktoren müssen wir nicht nur erhalten, wie sollten uns bemühen, diese zu finden.

Übrigens ist der Teckel auch nachweislich eine der langlebigsten und gesundheitlich robustesten Hunderassen! (McMillan, 2024)

Anstatt dass wir uns durch die öffentliche Diskussion zu unüberlegtem Aktivismus verleiten lassen, durch den wir unsere Rasse trotz bester Absichten unwiderruflich schädigen, werden wir unsere bereits bestehenden wissenschaftlichen begleiteten Forschungsprojekte und Zuchtprogramme in Kooperation mit dem VDH fortführen und ausbauen. Auf diese Weise konnten wir Teckelzüchter im DTK nicht nur dazu beitragen, dass der Genlocus für die Glasknochenkrankheit identifiziert werden konnte; sondern durch wohldurchdachte Zuchtprogramme konnten wir wirksam verhindern, dass Welpen mit OI geboren wurden und werden, sowie die Allelfrequenz senken, ohne den Genpool zu verkleinern.

Wissenschaftliche Forschung und kontrollierte Zucht müssen Hand in Hand gehen, nur so werden wir zusammen die Gesundheit unserer Hunde weiter verbessern.

#### Literatur:

Batcher K, Dickinson P, Giuffrida M, Sturges B, Vernau K, Knipe M, Rasouliha SH, Drögemüller C, Leeb T, Maciejczyk K, Jenkins CA, Mellersh C, Bannasch D. Phenotypic Effects of *FGF4* Retrogenes on Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Genes (Basel)*. 2019 Jun 7;10(6):435. doi: 10.3390/genes10060435. PMID: 31181696; PMCID: PMC6627552.

Bannasch D, Batcher K, Leuthard F, Bannasch M, Hug P, Marcellin-Little DJ, Dickinson PJ, Drögemüller M, Drögemüller C, Leeb T. The Effects of *FGF4* Retrogenes on Canine Morphology. *Genes (Basel)*. 2022 Feb 10;13(2):325. Doi: 10.3390/genes13020325. PMID: 35205370; PMCID: PMC8872533.

Batcher K, Dickinson P, Maciejczyk K, Brzeski K, Rasouliha SH, Letko A, Drögemüller C, Leeb T, Bannasch D. Multiple *FGF4* Retrocopies Recently Derived within Canids. *Genes (Basel)*. 2020 Jul 23;11(8):839. Doi: 10.3390/genes11080839. PMID: 32717834; PMCID: PMC7465015.

Bruun CS, Bruun C, Marx T, Proschowsky HF, Fredholm M. Breeding schemes for intervertebral disc disease in dachshunds: Is disc calcification score preferable to genotyping of the *FGF4* retrogene insertion on CFA12? *Canine Med Genet*. 2020 Dec 1;7(1):18. Doi: 10.1186/s40575-020-00096-6. PMID: 33292664; PMCID: PMC7708201.

Dickinson PJ, Bannasch DL. Current Understanding of the Genetics of Intervertebral Disc Degeneration. *Front Vet Sci.* 2020 Jul 24;7:431. doi: 10.3389/fvets.2020.00431. PMID: 32793650; PMCID: PMC7393939.

Batcher K, Dickinson P, Giuffrida M, Sturges B, Vernau K, Knipe M, Rasouliha SH, Drögemüller C, Leeb T, Maciejczyk K, Jenkins CA, Mellersh C, Bannasch D. Phenotypic Effects of FGF4 Retrogenes on Intervertebral Disc Disease in Dogs. *Genes (Basel).* 2019 Jun 7;10(6):435. Doi: 10.3390/genes10060435. PMID: 31181696; PMCID: PMC6627552.

Brown EA, Dickinson PJ, Mansour T, Sturges BK, Aguilar M, Young AE, Korff C, Lind J, Ettinger CL, Varon S, Pollard R, Brown CT, Raudsepp T, Bannasch DL. *FGF4* retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral disc disease in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 24;114(43):11476-11481. doi: 10.1073/pnas.1709082114. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29073074; PMCID: PMC5664524.

Lappalainen AK, Mäki K, Laitinen-Vapaavuori O. Estimate of heritability and genetic trend of intervertebral disc calcification in Dachshunds in Finland. *Acta Vet Scand.* 2015 Nov 23;57:78. doi: 10.1186/s13028-015-0170-7. PMID: 26597811; PMCID: PMC4656185.

Lappalainen AK, Väittinen E, Junnila J, Laitinen-Vapaavuori O. Intervertebral disc disease in Dachshunds radiographically screened for intervertebral disc calcifications. *Acta Vet Scand.* 2014 Dec 19;56(1):89. doi: 10.1186/s13028-014-0089-4. PMID: 25523328; PMCID: PMC4285634.

Mogensen MS, Scheibye-Alsing K, Karlskov-Mortensen P, Proschowsky HF, Jensen VF, Bak M, Tommerup N, Kadarmideen HN, Fredholm M. Validation of genome-wide intervertebral disk calcification associations in dachshund and further investigation of the chromosome 12 susceptibility locus. *Front Genet.* 2012 Nov 1;3:225. Doi: 10.3389/fgene.2012.00225. PMID: 23125846; PMCID: PMC3485664.

Jensen VF, Christensen KA. Inheritance of disc calcification in the dachshund. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* 2000 Aug;47(6):331-40. Doi: 10.1046/j.1439-0442.2000.00297.x. PMID: 11008442.